

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
(Direktor: Dr. med. Dr. phil. H. Remschmidt)
der Philipps-Universität Marburg

**Die Bedeutung
praemorbider und psychopathologischer Parameter
für den Verlauf
schizophrener Psychosen in der Adoleszenz
zu unterschiedlichen Zeitpunkten**

Dissertation

Vorgelegt von Gabriele Heinemann, geb. Polutta aus Essen,
Marburg im Februar 2005

Meinen Kindern

Helena, Johannes und Madita

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	7
1.1	Entwicklung des Psychose-Begriffes innerhalb der Kinder- und Jugendpsychiatrie	9
1.2	Dimensionen therapeutischer Ansätze	11
1.2.1	Pharmakotherapie und Therapieresistenz	12
1.2.2	Psychotherapeutische Verfahren	14
1.2.3	Rezidivprophylaxe	16
1.2.4	Rehabilitation	17
2.	Literaturübersicht	
2.1	Forschungsansätze	17
2.1.1	Neuroanatomische Ergebnisse	17
2.1.2	Dysontogenetische Ergebnisse	19
2.1.3	Genetische Ergebnisse	20
2.1.4	Neurophysiologische Ergebnisse	24
2.1.5	Neuropsychologische Ergebnisse	25
2.1.6	Neurobiochemische Ergebnisse	26
2.1.7	Psychodynamisch–interaktive Ansätze, Affekttheorien	28
2.1.8	Integrative Forschungsergebnisse	29
2.1.9	Zusammenfassung	30

2.2	Klassifikationsansätze und Konzepte.....	31
2.2.1	Klassifikation nach KRAEPELIN.....	31
2.2.2	Klassifikation nach BLEULER.....	31
2.2.3	Klassifikation nach SCHNEIDER.....	32
2.2.4	Klassifikationsansätze auf der Basis des Dichotomiekonzeptes Klassifikation nach ANDREASEN und Vorläuferkonzepte.....	33
2.2.5	Konzept der Basisstörungen.....	37
2.2.6	Klassifikation nach LEONHARD.....	39
2.2.7	Verlaufsklassifikation nach HARDING.....	42
2.3	Verlaufsuntersuchungen.....	43
	unter dem Aspekt der Verlaufstypen und Verlaufsprädiktoren sowie der Plus-/Minussymptomatik	
2.3.1	für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie.....	43
2.3.2	für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie.....	60
3.	Fragestellung und Hypothesen	
3.1	Einordnung von Gegenstand und Methodik der vorliegenden Untersuchung.....	66
3.2	Hypothesen.....	68
3.2.1	Hypothesen zur Bedeutung präorbider Faktoren.....	68
3.2.2	Hypothesen zur Bedeutung der Erstmanifestationsepisode.....	68
3.2.3	Hypothese zur Bedeutung der Symptomausprägung während der Einjahresuntersuchung.....	69
3.2.4	Hypothese zur Bedeutung klassifikatorischer Einteilungsprinzipien.....	69
3.2.5	Hypothese zur Beurteilung unserer Ergebnisse im Vergleich zu anderen Verlaufsuntersuchungen.....	70

4. Untersuchungsmethoden

4.1	Ablauf der Untersuchung.....	71
4.2	Diagnose– und Klassifikationsschemata.....	75
4.2.1	Multiaxiales Klassifikationssystem für psychiatrische Erkrankungen im Kindes– und Jugendalter (MAS).....	75
4.2.2	International Classification of Diseases (ICD 10).....	75
4.2.3	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–III-R).....	77
4.3	Untersuchungsinstrumente.....	79
4.3.1	Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS–Originalfassung).....	79
4.3.2	IRAOS als Version für die Kinder– und Jugendpsychiatrie.....	79
4.3.3	Disability Assessment Schedule–Mannheim (DAS–M).....	80
4.3.4	Brief Psychiatric Rating–Scale (BPRS).....	80
4.3.5	Skalen zur Einschätzung der Positiv– und Negativ– Symptomatik nach ANDREASEN (SAPS und SANS).....	81
4.3.6	LPS-3–Untertest des Leistungsprüfsystems HORN.....	82
4.3.7	LPS-6–Untertest des Leistungsprüfsystems HORN.....	83
4.3.8	Aufmerksamkeits–Belastbarkeitstest (Test d2).....	83
4.4	Statistische Methoden.....	84

5. Deskriptive Erfassung der untersuchten Klientel

5.1	Alters– und Geschlechterverteilung.....	88
	unter dem Aspekt unterschiedlicher Medikationsgruppen	
5.2	Diagnosenverteilung.....	90
5.3	Prämorbidie Entwicklung.....	91
5.4	Psychosoziale Belastungsfaktoren.....	92
5.5	Soziodemographische Daten.....	92
5.6	Parameter des Krankheits– und Therapieverlaufs.....	93
5.6.1	Analyse möglicher Auslösefaktoren.....	93
5.6.2	Anzahl der stationär behandelten Rezidive.....	93
5.6.3	Determinanten der ersten Krankheitsepisode: Entwicklung und Symptombelastung.....	94
5.6.4	Beschreibung der psychopathologischen Phänomene der ersten Episode bzw. bei Eintritt in die prospektive Untersuchung anhand der Klassifikation nach ANDREASEN.....	99

6. Ergebnisse

6.1	Deskriptive Ergebnisse.....	101
6.1.1	Psychopathologische und soziodemographische Parameter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	101
6.1.2	Entwicklung des psychosozialen Funktionsniveaus während des Verlaufs.....	112
6.1.3	Verlaufscharakterisierung (nach HARDING) nach einjähriger Follow-up–Studie sowie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung....	112
6.1.4	Klassifikation nach ANDREASEN und LEONHARD.....	114

6.1.5	Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach ANDREASEN.....	114
6.1.6	Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach LEONHARD.....	115
6.1.7	Psychosoziales Funktionsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Klassifikation nach ANDREASEN.....	116
6.1.8	Psychosoziales Funktionsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Klassifikation nach LEONHARD.....	118
6.1.9	Psychosoziales Funktionsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Verlaufstypen nach HARDING.....	119
6.2	Prädiktive Wertigkeit einzelner Eingangsvariablen im Hinblick auf psychopathologische Parameter zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.....	119
6.2.1	Prädiktoren bzgl. der Symptomausprägung zu Beginn der Follow-up-Studie.....	119
6.2.2	Prädiktoren bzgl. der durchschnittlichen Symptombelastung während des einjährigen Verlaufs der Follow-up-Studie.....	120
6.2.3	Prädiktoren bzgl. des Psychosozialen Anpassungsniveaus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	126
6.2.4	Prädiktoren und Prädiktionskriterien aller Untersuchungszeitpunkte, Synopsis der Korrelationszusammenhänge.....	129
7.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	131
8.	Diskussion	
8.1	Diskussion der Ergebnisse bzgl. der Prädiktoren für den mittelfristigen - und den Langzeitverlauf.....	134
8.1.1	Bedeutung der prämorbidem Variablen.....	134
8.1.2	Bedeutung der Erstmanifestationsepisode.....	142
8.1.3	Bedeutung der Variablen der prospektiven Untersuchung.....	144

8.1.4	Bedeutung der Klassifikations- und Verlaufstypen.....	145
8.2	Diskussion der Ergebnisse bzgl. der Verlaufstypen und des psychosozialen Funktionsniveaus im internationalen Vergleich.....	153
8.2.1	für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie.....	153
8.2.2	für den Bereich der Kinder– und Jugendpsychiatrie.....	155
9.	Zusammenfassung.....	159
10.	Literaturnachweis.....	165
11.	Anhang.....	215

1. EINLEITUNG

*.....der Umfang gesicherten Wissens zur Frage der Verursachung
schizophrener Psychosen steht in einem
eklatanten Mißverhältnis zu der
Vielzahl ätiopathogenetischer Hypothesen.
(WEITBRECHT 1963)¹*

Die Frage der Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenien ließ schon zu allen Zeiten eine Vielzahl von Hypothesenbildungen entstehen.

So verbarg sich einerseits hinter dem Begriff der Besessenheit auf der Basis einer dichotomisierenden Weltanschauung die Vorstellung, eine moralische Instanz habe sich in den als fremd anmutenden, normabweichenden Verhaltensweisen als Einbruch des Dämonischen strafend manifestiert. Andererseits entwickelten sich seit dem Altertum immer wieder Auffassungen, nach denen die tiefgreifenden Wesensänderungen als Krankheiten zu verstehen sind. Begriffe wie 'Geisteskrankheiten' und 'Psychose' (nach 1859) wurden im 19. Jahrhundert gebräuchlich. Mehr als ein Jahrhundert nach der Erstbeschreibung der Dementia praecox als diagnostischer Entität (KRAEPELIN 1896) ist die Schizophrenie immer noch ein 'epigenetisches Rätsel' (GOTTESMAN und SHIELDS 1982). HOCH (1912) verglich KRAEPELINS Suche, der später (1920) seine Auffassung revidierte, mit der Jagd nach einem Phantom. Zuvor wurde jedoch BLEULER (1911) mit der Formulierung 'Gruppe der Schizophrenien' dem Polymorphismus schizophrener Störungen gerecht, den pleiotropen Manifestationen von der schleichenden Entwicklung eines Mangelsyndroms ('clinical poverty syndrome'-WING und BROWN 1970) bis hin zur expansiven Ausgestaltung eines Wahnthemas. Trotz aller interindividuellen Variationsbreite findet sich eine transkulturelle Stabilität in Bezug auf Symptomatik und Inzidenz. Konsistent ist die Beobachtung, dass 1% der Bevölkerung einmal im Leben eine schizophrene Störung entwickelt und die Inzidenzrate bei 1,8 bis 4,2 pro 10000 Einwohner liegt (Feldforschungen der WHO 1973, 1979; JABLENSKY et al. 1992).

¹aus: KASCKKA, W.P. : Die Schizophrenien, 1988

In diesem Zusammenhang bedeutsam ist die Tatsache, dass sich eine Psychose häufig, wie auch schon KRAEPELIN (1909) feststellte, in der Adoleszenz manifestiert. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass der Jugendliche häufig in eine 'Marginalposition' (LEWIN 1963) gerät und sowohl vor die Aufgabe der Entwicklung einer gefestigten Identität (SPRANGER 1925, ERIKSON 1966, 1970, 1976; MASLOW 1954, KRAPPMANN 1971, MEAD 1935) gestellt ist als auch der Bildung eines Selbstkonzepts (PIAGET 1975) im Sinne einer bezogenen Individuation (STIERLIN 1975). Schon MOREL (1860) sah im Reifungsalter „eine kritische Periode der Existenz“ und EMMINGHAUS (1887) wies darauf hin, dass „in keiner anderen Lebensperiode auf unbedeutende Anlässe hin die psychischen Prozesse leichter in Unordnung geraten, als gerade in der Kindheit.“

Eine Erstmanifestation von 2,4% wird im Alter von 5 bis 14 Jahren beschrieben (HUBER et al. 1979, BLANKENBURG 1983), während zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr 22,1% und zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr 37,1% erkranken. Ähnlich fand M. BLEULER (1972) in seiner Untersuchung heraus, dass die Symptomatik bei 12% aller Patienten erstmalig im Alter zwischen 15 und 19 Jahren exacerbiert war. Schizophrenie im Kindesalter tritt mit einer Prävalenzrate von 0,9% (THOMSEN 1996) extrem selten auf.

Zum ätiopathogenetischen Verständnis leistet v.a. der entwicklungspsychologische und -biologische Ansatz der Kinder- und Jugendpsychiatrie einen wertvollen Beitrag (REMSCHMIDT 1975a, 1975b, 1978, 1979a, 1979b, 1980, 1986a, 1986b, 1992, 1993a, 1993b; REMSCHMIDT und STUTTE 1980, REMSCHMIDT und SCHMIDT 1983, REMSCHMIDT et al. 1969; EGGERS 1967, 1973, 1978, 1980, 1981; LEMPP 1973, 1982, 1984; STEINHAUSEN 1979, 1984, 1985; LEONHARD 1932, 1935, 1969, 1976, 1978, 1979, 1982, 1984).

Die Aspekte unterschiedlichster Forschungsansätze vor allen Dingen in den letzten Jahrzehnten führten zur Einsicht in die Existenz hochkomplexer multidifferentialer Zusammenhänge. Ziel und Anspruch einer ganzheitlichen Schizophreniekonzeption bestehen darin, neurobiologische und -biochemische, genetische, immunologische, psychodynamische und -soziale Ergebnisse widerspruchsfrei zu integrieren. Unabhängig vom Ausgangspunkt geht es jeweils um die Ermittlung von Trennkriterien sowohl zur Gewinnung zuverlässiger Prognosekriterien als auch zur Abgrenzung einzelner nosologischer Entitäten als Grundlage valider Klassifikations- und damit Diagnose-Schemata.

Diese wiederum stellen die *Conditio sine qua non* dar für die Entwicklung ebenfalls multidimensionaler Therapiekonzepte und präventiver Maßnahmen. Auf die Bedeutung rechtzeitiger systematischer rehabilitativer Maßnahmen wurde vielfach hingewiesen (MARTIN 1991, MARTIN und REMSCHMIDT 1983, 1984; REMSCHMIDT 1988, REMSCHMIDT und MARTIN 1992, REKER und EIKELMANN 1996, 1998).

Im Mittelpunkt des Interesses steht hierbei die Gruppe schwerst-, chronisch- und therapierefraktär Erkrankter sowie der Kinder und Jugendlichen, für die der Einbruch der Schizophrenie eine radikale Zäsur mit irreversibler Weichenstellung in einer lebensphasisch sehr bedeutsamen Episode darstellt.

1.1 Entwicklung des Psychosebegriffes in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Während ESQUIROL (1838) noch der Ansicht war, „dass das kindliche Alter vor der Geisteskrankheit geschützt“ sei, meinte GRIESINGER (1845), dass „keine Lebensperiode eine absolute Immunität gegen Geisteskrankheit“ besitze. MOREL (1860) sah im Reifungsalter eine „kritische Periode der Existenz“ und war der Ansicht, dass eine „schwierige Pubertätsentwicklung unter gewissen Umständen den Wahnsinn bestimmen kann.“ Schon WILLIS (1672) deutete hebephrene Prozesse an: „Ich kannte viele, die in der Kindheit klug ...waren....., und die nach der Jünglingszeit stumpf und blöde davongingen.“ EMMINGHAUS legte 1887 mit seinem Werk "Psychic disturbances of childhood" den Grundstein der spezifischen, für die Kinder- und Jugendpsychiatrie relevanten Betrachtungsweise. In seiner Beschreibung der kindlichen Psychosen finden sich Elemente, die bis heute von zentraler Bedeutung sind. Er erwähnte unter symptomatologischem Aspekt eingeschränkte intellektuelle Fähigkeiten, Wesensänderungen und Schlafstörungen und vielfältige, von der Norm abweichende Verhaltensweisen. Unter dem Verlaufsaspekt beschrieb er subakute bzw. chronische Verlaufsformen und verschiedene Endstadien. Außerdem wies er als erster auf die Bedeutung der unterschiedlichen Entwicklungsstadien im Kindes- und Jugendalter hin. Nach ihm äußerte KRAEPELIN (1899) den Verdacht, dass das Phänomen der geistigen Beeinträchtigung im Kindesalter z.T. als Defizit im Rahmen einer schizophrenen Erkrankung interpretiert werden müsse. Außerdem stellten er (1899) und BLEULER (1911) fest, dass Eigenschaften wie Verslossenheit, Zurückgezogenheit oder Reizbarkeit bei manchen schizophrenen Patienten bereits im Kindesalter auftraten. HELLER (1908) gilt als der Erstbeschreiber der 'Dementia

infantilis', SANTE DESANCTIS (1908) prägte den Begriff der 'Neuropsychiatria infantile' und beschrieb die 'Dementia praecocissima'. HOMBURGER (1926) schließlich formulierte die These der eindeutigen Existenz einer Schizophrenie im Kindesalter. Als charakteristische Merkmale führte er Symptome (Wesensveränderungen der Kinder i.S. von Rückzug, Negativismus, fremdanmutendes, unangemessenes Verhalten) und Manifestationsformen auf (eine schleichende, sog. hebephrene Form mit fortschreitenden Einbußen der kognitiven Fähigkeiten, und eine akute, sog. katatone Form). Darüber hinaus unterschied er prämorbid Verlaufsformen (unauffällige intellektuelle und Persönlichkeitsentwicklung, geistige Retardierung sowie Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten bei durchschnittlich entwickeltem geistigem Niveau). Jakob LUTZ traf (1937/38) die Unterscheidung zwischen der Schizophrenie des Kindes- und der des Jugendalters als jeweils selbständige nosologische Einheiten. Durch die Definition "frühkindlicher Autismus" (KANNER 1943) einerseits sowie "autistische Persönlichkeitsstörung" (ASPERGER 1944) andererseits waren aus der Gesamtheit der schizophrenen Störungen zwei Unterformen klar umrissen und abgegrenzt. Der Versuch einer weiteren Unterteilung wurde ebenfalls von KANNER (1943, 1954) unternommen. Er definierte drei Gruppen: frühkindlicher Autismus, die Schizophrenie des Kindesalters und desintegrative Psychosen (wie z.B. dementia infantilis HELLER und weitere Psychoseformen im Zusammenhang mit Verletzungen des Gehirns). In der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts wurde der schon von EMMINGHAUS (1887) hervorgehobene Aspekt des jeweiligen Entwicklungsstadiums wieder beachtet und systematisch anhand empirischer Studien weiterentwickelt (vgl. GAP 1966, STUTTE 1960, 1965, RUTTER 1967, RUTTER und Lockyer 1967, Rutter et al. 1967, KOLVIN et al. 1971). Nicht zuletzt findet sich dieser Ansatz wieder in den neueren multiaxialen Klassifikationsversuchen (ICD 9, RUTTER 1967, RUTTER et al. 1969, 1975, 1976; SHAFFER et al. 1983, STUTTE 1975, REMSCHMIDT und SCHMIDT 1977, 1983 sowie DSM-III: APA 1980; DSM-III-R: APA 1987; DSM IV: APA 1994). Beide derzeit angewandte Systeme (ICD und DSM) unterscheiden zwischen frühkindlichem Autismus, Schizophrenie des Kindesalters und frühkindlicher Demenz. LEONHARD (1932, 1935, 1969, 1976, 1978, 1979, 1982, 1984) leistete einen unverkennbaren Beitrag zur Erforschung psychopathologischer Phänomene im Kindes- und Jugendalter. In jüngerer Zeit trug sein Ansatz (LEONHARD 1986) zur weiteren Differenzierung bei.

Die Symptome der sog. frühkindlichen Katatonie beschreibt er als motorische Auffälligkeiten, fehlende Sprachentwicklung und in Konsequenz ein stark eingeschränktes sprachliches Repertoire, umschriebene intellektuelle Defizite und Negativismus - mit z.T. periodischem Verlauf und überwiegendem Auftreten bei Vertretern des männlichen Geschlechts. Zeitgleich vertieft REMSCHMIDT (1988) das Verständnis schizophrener Psychosen des Kindesalters. Auch neuere Untersuchungen an Kindern, deren Erstmanifestationsalter vor dem 12. Lebensjahr lag, (RUSSEL 1994, REMSCHMIDT et al. 1994, ALAGHBAND-RAD et al. 1995, ALAGHBAND-RAD et al. 1997) zeigten, dass im Sinne einer Bestätigung der Kontinuitätshypothese (REMSCHMIDT 1986a) dasselbe Symptomspektrum (Halluzinationen, Wahnbildungen, negative und katatone Symptome) vorkommen können wie im Erwachsenenalter. Während Halluzinationen jedoch in der Kindheit überwiegen, nimmt die Häufigkeit von Denkstörungen in der Adoleszenz und später deutlich zu. Als Zusammenfassung und Zuordnung der unterschiedlichen historischen Tendenzen wurde von REMSCHMIDT (1988) in Anlehnung an ANTHONY (1958, 1962) ein Klassifikationsschema der einzelnen psychotischen Syndrome des Kindes- und Jugendalters in vier Untergruppen entworfen unter dem besonderen Aspekt des jeweiligen Bezugs zur Schizophrenie des Erwachsenenalters (*ANHANG 1*). Die Schizophrenieformen mit Manifestation in der Pubertät und Adoleszenz (s. Gruppe 4 des Einteilungsschemas) lassen sich einer neueren Typisierung entsprechend (RUTTER 1967) einteilen unter dem Aspekt der Precursor-Symptome, der praemorbiden Persönlichkeit sowie des psychosozialen Anpassungsniveaus. Außerdem stellt REMSCHMIDT (1988) eine Übersicht nach den Haupteinteilungskriterien Alter und Entwicklungsstadium, Symptomatologie und Ätiologie zusammen (*ANHANG 2*).

Somit wird deutlich, wie sich im Laufe der Geschichte in langsamen definitorischen Prozessen heute relevante Begriffe als Ausdruck eines differenzierteren Verständnisses herauskristallisierten, und so die Disziplin der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit ihren Fragestellungen eigenständige und klar umrissene Konturen gewann.

1.2 Dimensionen therapeutischer Ansätze

Angesichts der Schwere des Krankheitsbildes, seiner v.a. für die Jugendlichen gravierenden Folgen für die weitere Entwicklung sowie aufgrund des im Vergleich zu

Erwachsenen doppelt so hohen Chronifizierungsrisikos besteht Einigung bezüglich der Notwendigkeit eines jeweils auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittenen multidimensionalen Therapiekonzepts (MARTINIUS 1992, KIENZLE und MARTINIUS 1992, MARTIN 1991, RESCH 1992, SCHMIDT und BLANZ 1992, CARREY et al. 1996). In den Grundzügen besteht dieses aus den Phasen spezifischer Komponenten akuter, rehabilitativer und (rezidiv-) prophylaktischer Behandlungsmaßnahmen.

1.2.1 Pharmakotherapie und Therapieresistenz

Initial steht die pharmakologische Behandlung der Akutsymptomatik im Vordergrund. Hierbei hat sich die Tatsache eines frühestmöglichen Behandlungsbeginns als bedeutsam herauskristallisiert. CLEGHORN et al. (1990), GOLD et al. (1999) und MEAGHER et al. (2001) konnten nachweisen, dass kognitive Beeinträchtigungen, die in einem engen korrelativen Verhältnis zum Ausgangsniveau des Langzeitverlaufs stehen, durch frühzeitige neuroleptische Therapie verbessert werden können. Auch LIEBERMAN (1999, 2000) und LIEBERMAN und SOBEL (1993), LIEBERMAN et al. (1993) betonen die Notwendigkeit der Neuroleptikagabe mit Beginn der ersten Episode. Der Effekt der Pharmakotherapie scheint sowohl für typische als auch atypische Neuroleptika in gleicher Weise gesichert (LEWIS 1998), wobei die typischen aufgrund des Dopamin-D2- Antagonismus im mesolimbischen System ausschließlich die Positivsymptomatik beeinflussen und gleichzeitig für die Auslösung von Nebenwirkungen, wie z.B. die extrapyramidal-motorische Symptomatik und einen Prolaktinanstieg verantwortlich sind. Dagegen bewirken Atypika zusätzlich einen Rückgang der Negativsymptomatik und weisen eine wesentlich geringere Nebenwirkungsrate auf. Der Wirkstoff Aripiprazol zum Beispiel stimuliert als partieller D2-Agonist die D2-Rezeptoren im mesolimbischen System und verbessert so die Negativsymptomatik, gleichzeitig reduziert er als partieller D2-Antagonist im mesolimbischen System die Positivsymptomatik (AMERI 2003). Für Clozapin konnte z.T. eine deutliche Überlegenheit gegenüber den herkömmlichen Neuroleptika festgestellt werden (ROSENHECK et al. 1999a, 1999b). In mehreren Untersuchungen zur Wirksamkeit von Clozapin in der Langzeittherapie zeigt sich durchgängig, dass das nach Akutbehandlung erreichte Symptomlevel beibehalten und die Rezidivrate gesenkt werden konnte (CLAGHORN et al. 1987, REMSCHMIDT et al. 1992, LÖFFLER et al. 1996, KLIESER et al. 1991, WAGSTAFF und BRYSON

1995, BUCHANAN 1995). Jedoch finden sich auch hier Nebenwirkungen, z.B. EEG-Veränderungen und Anfälle (BRAUN-SCHARM 1991). Die Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf Neuroleptika wurde unter verschiedenen Aspekten zu ermitteln versucht (MAY und GOLDBERG 1978, WOGGON und BAUMANN 1982, MAY et al. 1976, HELMCHEN 1989, SCHULZ et al. 1994). In einer Untersuchung von GAEBEL et al. (1993) konnte jeder neue Patient als Responder oder Nonresponder eingeordnet werden. Weiter angestrebt wird die pharmakospezifische prädictierbare Response bzw. Nonresponse mit dem Ziel einer möglichst sofortigen und effektiven Neuroleptikaapplikation.

Der Begriff der **Therapieresistenz** wird unterschiedlich definiert (MAY et al. 1988, KANE et al. 1988, SIMPSON und WILSON 1989, KEEFE et al. 1991, BARNES und McEVEDY 1996, HORI et al. 1999, LIEBERMAN 2000). Dementsprechend wird die Häufigkeit zwischen 18 und 70% angegeben (DEISTER et al. 1995, LIEBERMAN et al. 1991, JUAREZ-REYES et al. 1995, ESSOCK et al. 1999). Von der vorläufigen Therapieresistenz ist ein wirkliches Therapieversagen zu unterscheiden, das lediglich bei 3 bis 5 % der Patienten vorliegt. Die Gründe für das Phänomen der Therapieresistenz sind vielfältig. Es fand sich eine Korrelation zwischen fehlender Response und vorherrschender Negativsymptomatik (CROW 1980a und 1980b, KOLAKOWSKA et al. 1985), Schwere der Symptomatik (SZYMANSKI et al. 1996), männlichem Geschlecht (MELTZER 1997), Dauer der Symptomatik vor Behandlung, dem prämorbidem Anpassungsniveau und einem frühen Ersterkrankungsalter, neurodegenerativen und morphologischen Prozessen (LOEBEL et al. 1992, EDWARDS et al. 1999, GUR et al. 1988) sowie familiär-genetischen Faktoren (MURRAY und van OS 1998). Vor der Entwicklung weiterer atypischer Antipsychotika – wie Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Ziprasidon, Zotepin, Sertindol und Aripiprazol (AMERI 2003) galt die Behandlung therapierefraktärer Psychosen mit **Clozapin** als ‘Goldstandard’ (KANE et al. 1989, GERLACH et al. 1989, NABER et al. 1992, LIEBERMAN et al. 1993, HIRSCH und PURI 1993, MELTZER 1995, LINDENMAYER et al. 1994a, LINDSTRÖM 1994, ALVAREZ et al. 1997). Untersuchungen an Tieren haben ergeben, dass durch die Behandlung mit Clozapin der für die Entwicklung der Therapieresistenz verantwortlichen neurodegenerativen Komponente vorgebeugt werden kann (LIEBERMAN 1999). Unbestritten scheint der Befund, dass Clozapin bei 30 bis 40 %

der auf herkömmliche Neuroleptika nicht ansprechenden Patienten zu einem Symptomrückgang führen kann (LAMBERT et al. 2001).

Um dem Problem der pharmakologischen Nonresponse zu begegnen, wurde ein mehrstufiges Therapieprogramm entwickelt, das typische und atypische Neuroleptika miteinbezieht (DGPPN 1998, McEVOY et al. 1999, LAMBERT et al. 2001).

Bezüglich der **Pharmakotherapie präpuberaler und adoleszenter schizophrener Psychosen** liegen bisher wenige Evaluationsstudien vor (POOL et al. 1976, REALMUTO et al. 1984, CAMPBELL 1985, HOGARTY und ANDERSON 1986). Gegenwärtig kann auch hier von ca. 30 % initialer Nonresponder ausgegangen werden (REMSCHMIDT et al. 1992). Angesichts des nahezu doppelt so hohen Chronifizierungsrisikos sind Evaluationsstudien bzgl. der Wirksamkeit von Clozapin von besonderer Relevanz (SIEFEN und REMSCHMIDT 1986, SCHMIDT et al. 1989, BRAUN-SCHARM und MARTINIUS 1991, ALTHOFF und FREISLEDER 1992, AMMINGER et al. 1992, BIRMAHER et al. 1992, REMSCHMIDT et al. 1992, RESCH 1992, SCHULZ et al. 1997).

Hervorzuheben ist, dass Kinder und Jugendliche aufgrund der höheren Dichte der dosisabhängigen Dopamin- (D2-) Rezeptoren ein höheres Risiko für extrapyramidale Störungen (EPS) besitzen (CAMPBELL et al. 1983). Von daher sind hier Dosis-Optimierungsstudien besonders erforderlich, um die größtmögliche Wirkung bei möglichst geringfügigen Nebenwirkungen erzielen zu können.

Im Falle der **Therapieresistenz bei Kindern und Jugendlichen** erwies sich **Clozapin** sowohl in Bezug auf die Positiv- als auch die Negativsymptomatik im Vergleich zu Haloperidol als weit überlegen (KUMRA et al. 1996).

1.2.2 Psychotherapeutische Ansätze

Ausgehend von der Theorie basaler **kognitiver Defizite** (HUBER 1966, 1983; GROSS 1969, 1985; SÜLLWOLD 1977, JANZARIK 1983, KLOSTERKÖTTER 1985, SÜLLWOLD und HUBER 1986, GROSS et al. 1987) sollte jeder therapeutisch-rehabilitative Ansatz ein Training der kognitiven Leistungsfähigkeit miteinbeziehen, ein Ergebnis, das auch neuerdings, z.B. von GOULD et al. (2001) bestätigt wurde. Im deutschsprachigen Raum hat sich vor allem das *Integrierte psychologische Therapieprogramm* (IPT; BRENNER 1992, BRENNER et al. 1987, RODER et al. 1992) auch in seiner Anwendung auf schizophrene Jugendliche (KIENZLE und MARTINIUS 1992) bewährt. Im Vergleich zur kognitiven

Beeinträchtigung vernachlässigt wurde in der Vergangenheit, womöglich aus Angst vor emotionaler Überstimulation, der Bereich der emotionalen Wahrnehmungsmuster.

Dem Vulnerabilitäts-/ Streß- Model (ZUBIN und SPRING 1977, NUECHTERLEIN und DAWSON 1984a und 1984b) Rechnung tragend wurden im Bereich der **kognitiv-verhaltensorientierten Familientherapie** (MATTEJAT 1989, FALLOON et al. 1984, 1985; HAHLOWEG 1986, HAHLOWEG et al. 1984, 1987, 1988) sog. **Psychoedukative** bzw. **bewältigungsorientierte Programme** entwickelt, die den Umgang mit Frühwarnsignalen, Informationen über die Erkrankung und Bewältigungsstrategien zum Inhalt haben. Sie zielen auf eine Besserung der sozialen Kompetenz, kognitiver Funktionen sowie eine Veränderung des sozialen Umfeldes ab. Unter diesem Aspekt der Verringerung psychosozialer Stressoren ist die Familientherapie in Bezug auf die Rezidivprophylaxe anderen Therapiemethoden überlegen. Sie greift vor allem auch die Ergebnisse der **High-Expressed-Emotion-**Forschung auf (LEFF et al. 1986, VAUGHN und LEFF 1976). Nach einem Review durch KAVANAGH (1992) von 26 Studien mit insgesamt 1323 Probanden besteht bei Patienten mit 'high-expressed-emotions'-Muster ein 2,2fach erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko. Auch PANTELIS und BARNES (1996) und LENIOR et al. (2001) betonen die Bedeutung von familientherapeutischen Interventionsstrategien. Ausschlaggebend für das komplexe Zusammenspiel psychotherapeutischer und pharmakologischer Interventionen und ihrer möglichen additiven Effekte ist ein integratives Behandlungskonzept, das die unterschiedlichen therapeutischen Dimensionen und verschiedenen Berufsgruppen koordinierend miteinbezieht. Als Basis maßgeblich schließlich ist eine vertrauensvolle **therapeutische Beziehung**, in der spezifische Interventionen zur Wahrnehmungs- und Affektdifferenzierung stattfinden können. Von SECHEHAYE (1986) und MATUSSEK (1993, 1997) wird ein **psychoanalytischer** Ansatz vertreten. Obwohl bereits SULLIVAN (1931, 1962) auf die Bedeutung des sozialen Umfeldes zur Genesung schizophrener Patienten hingewiesen hat, gelten CUMMING und CUMMING (1962) mit ihrem Buch *Ego and Milieu* als Begründer der heutigen **Milieuthérapie**. Unter diesem Begriff bekannt geworden ist das 'Soteria House' (MOSHER et al. 1975) sowie vor allem das Projekt 'Soteria Bern' (CIOMPI und BERNASCONI 1986, CIOMPI et al. 1988, CIOMPI et al. 1991, CIOMPI et al. 1992a und CIOMPI et al. 1992b), basierend auf CIOMPIs Konzept der Affektlogik (CIOMPI 1982).

1.2.3 Rezidivprophylaxe

Die neuroleptische Rezidivprophylaxe gilt als die Methode der Wahl. Problematisch erscheint dies allerdings unter dem Aspekt des Nebenwirkungsrisikos. 10 bis 20 % der schizophrenen Patienten, die länger als ein Jahr kontinuierlich neuroleptisch behandelt wurden, entwickeln Spätdyskinesien, bei Langzeitpatienten soll die Rate bis zu 40 % betragen. Abgesehen davon wirkt sich die neuroleptische Dauerbehandlung i.S. einer Negativsymptomatik aus und beeinflusst insofern den psychosozialen Anpassungsgrad und damit die Lebensqualität des Patienten. Um dem Vorschub zu leisten, wurde alternativ in reduzierter Dosierung (Prinzip der Niedrigdosierung: 20% der unter Akutbedingungen erforderlichen Dosis) behandelt. Eine wirkliche Alternative jedoch scheint jedoch im Sinne der **Frühinterventionsstrategien** in der Intervalltherapie zu bestehen. Diese setzt jedoch eine sensible und differenzierte Beobachtungsfähigkeit sowohl der Betroffenen als auch der Bezugspersonen voraus. Eine psychotische Dekompensation ist kein Alles-oder-Nichts-Ereignis, sondern verläuft sukzessive über mehrere Zwischenstufen. Symptomatologisch uncharakteristische Vorpostensyndrome (HUBER 1983, SÜLLWOLD und HUBER 1986) gehen uncharakteristischen Prodromen voraus. Diese sog. **Frühwarnzeichen** erfassten HERZ et al. (1980, 1982) mit einem Frühwarnzeicheninventar (Spannung, Unruhe, wenig Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, depressive Verstimmung und Vernachlässigung des Kontakts mit Freunden). Durch den Versuch der Vorhersagbarkeit von Rückfällen anhand von Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen konnte eine Rezidivprophylaxe erzielt werden (MARDER et al. 1987, SUBOTNIK und NUECHTERLEIN 1988, WIEDEMANN et al. 1994, HERZ und MELVILLE 1980). In prospektiven Untersuchungen wurde festgestellt, dass Patienten, die in ein Familienklima mit einem High-Expressed-Emotion-Index (HEE) entlassen wurden, weitaus rückfallgefährdeter waren als solche, deren Bezugspersonen (VAUGHN und LEFF 1976) ein niedriges Expressed-Emotion-Level (LEE) aufwiesen (HAHLWEG 1986). Ähnlich erlitten Patienten, deren Familienangehörige poststationär in ein familientherapeutisches Setting einbezogen waren, seltener Rückfälle als die Vergleichsgruppe ohne Familientherapie (GOLDSTEIN et al. 1978, FALLOON et al. 1984, ANDERSON 1986, LEFF et al. 1986).

1.2.4 Rehabilitation

Psychiatrische Rehabilitation hat zwei Ansatzpunkte: Sie versucht einerseits, die Fähigkeiten des Rehabilitanten, seine Handlungskompetenz zu verbessern (skill development) und andererseits seine Umgebung so zu gestalten, dass er davon krankheits- bzw. behinderungsspezifisch profitieren kann (environmental resource intervention). Im Bereich der beruflichen Rehabilitation ist die stufenweise Wiedereingliederung in das Arbeitsleben ein eklatant wichtiger Prozeß. Für ehemalige Patienten, die durch eine rasche Eingliederung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt überfordert wären, sind zahlreiche Einrichtungstypen, spezielle Übergangsbeschäftigungsprogramme und Modelle der unterstützten Beschäftigung mit zum Teil guten Erfolgsraten (BOND et al. 1997, DRAKE und BECKER 1996) entstanden. Ein besonderes Rehabilitationsprogramm haben MARTIN (1991) und MARTIN und REMSCHMIDT (1983, 1984) für Kinder und Jugendliche entwickelt. Gemeindenahe Unterstützungsprogramme sorgen für ein niederschwelliges Behandlungsangebot. Auch psychosoziale Selbsthilfegruppen sind von Bedeutung.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Forschungsansätze

2.1.1 Neuroanatomische Ansätze

Zunächst waren es **makroskopische Befunde**, die Anlaß zu kausalen Hypothesen boten. In der Nachfolge EURIPIDES (485/484 bis 406 v. Chr.) formulierte GRIESINGER (1845) die These, dass ein zukünftiges Schizophreniekonzept neuroanatomisch bzw. neurobiochemisch fundiert sein müsse. Bereits 1871 wurden von HECKER post mortem vergrößerte Hirnventrikel beschrieben. Nachdem ALZHEIMER (1897) als erster histologische Veränderungen im Neocortex Schizophrener gefunden hatte, formulierte auch KRAEPELIN (1909): „.....im Cortex finden wir eine bedeutende und ausgedehnte Erkrankung des Nervengewebes“...und: „.....ein diffuser Verlust an kortikalen Zellen konnte nachgewiesen werden.“ BLEULER schloß sich (1916) seiner Meinung an, dass sich spezifische regionale neuropathologische Substrate finden ließen, die dem schizophrenen Syndrom zugrunde liegen.

Die *pneumencephalographische* Feststellung erweiterter Hirnventrikel (JACOBI und WINKLER 1927, HUBER 1961, SHELTON und WEINBERGER 1986, BOGERTS et al. 1985, 1987; CROW et al. 1989) führte zu der Frage lokalisierbarer Hirnsubstanzdefizite. *Post mortem-Studien* (BOGERTS 1984, LESCH und BOGERTS 1984, FALKAI und BOGERTS 1986, 1995) erbrachten bei allgemein 10%iger Volumenreduktion des Temporallappens den Nachweis signifikant kleinerer limbischer Strukturen (Hippocampus und Amygdala).

Die neuropathologische Forschung erhielt neue Impulse durch *moderne bildgebende Verfahren* (OWENS et al. 1985, ANDREASEN et al. 1986, NASRALLAH et al. 1986, BESSON et al. 1987). ANDREASEN (1999), ANDREASEN et al. (1994) und ZIPURSKY et al. (1994) fanden eine Volumenreduktion der grauen Substanz im Ausmaß von 5 bis 10% in späteren Untersuchungen bestätigt. VAN HORN und McMANUS (1992) zeigten, dass eine Ventrikelvergrößerung der am häufigsten bestätigte neurobiologische Befund bei Schizophrenen ist.

Ähnliche Befunde, wie z.B. eine Verringerung des gesamten Hirnvolumens, eine Vergrößerung der Seitenventrikel sowie des Putamens, Kaudatus und des Pallidums, konnten in jüngerer Zeit auch für Jugendliche mit einem Ersterkrankungsalter von 12 Jahren anhand von MRI- Untersuchungen erhoben werden (FRAZIER et al. 1997, HONER et al. 1996). Diese Ergebnisse lassen sich im Sinne der Bestätigung der Kontinuitätshypothese interpretieren.

Demgegenüber weisen andere Untersuchungen an ebenfalls schizophrenen Jugendlichen (FRAZIER et al. 1996) gleichzeitig der Behandlung mit typischen Neuroleptika einen verändernden Einfluß auf die Morphologie zu, nachdem sie feststellten, dass das Kaudatusvolumen der Erkrankten vor der Umstellung der Therapie auf Clozapin vergrößert war, sich jedoch im Laufe der Behandlung sukzessive der Größe Gesunder anglich.

Darüber hinaus wurden z. T. **histopathologische Veränderungen** limbischer Strukturen nachgewiesen (NIETO und ESCOBAR 1972, SCHEIBEL und KOVELMAN 1981, STEVENS 1982, JAKOB und BECKMANN 1985). JAKOB und BECKMANN (1986) machten die Beobachtung einer gestörten Zytoarchitektonik in der regio entorhinalis. Der Parallelbefund einer fehlenden reaktiven Gliose, die als Zeichen degenerativer Prozesse im Erwachsenenalter hätte gewertet werden können, führte zu der Annahme einer frühen dysontogenetischen Störung im limbischen Temporallappen noch vor dem 3. Schwangerschaftstrimenon. Darauf basierte ihre

Hypothese, dass es zu einer Unterbrechung der embryonalen Zellwanderung kommt, bei der eine jüngere Nervenzellgeneration in älteren Schichten aufgehalten wird.

Entsprechend fanden KOVELMAN und SCHEIBEL (1984) in der linken Hirnhälfte Schizophrener eine abweichende Orientierung von hippocampalen Pyramidenbahnzellen, vergleichbare Befunde wurden von ARNOLD et al. (1991), BACHNEFF (1991) und WEINBERGER und LIPSKA (1995) erhoben. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten CONRAD et al. (1991) für die rechte Hemisphäre. Was JAKOB und BECKMANN (1986) in Bezug auf die Zellarchitektonik der glutamatergen Neurone des entorhinalen Kortex erforscht hatten, fanden AKBARIAN et al. (1993a und 1993b) und BENES et al. (1991a und 1991b) für gabaerge, NADPH-d exprimierende Neurone anderer Regionen des präfrontalen Kortex bestätigt. Obwohl die Ergebnisse von JAKOB und BECKMANN (1986) als ein Meilenstein galten (HEINZ und WEINBERGER 2000), konnten sie jedoch vielfach nicht widerspruchsfrei repliziert werden (HYDE und SAUNDERS 1991, HEINSEN und GÖSSMAN 1996, AKIL und LEWIS 1997, KRIMER et al. 1997). In ihrer Argumentation legten die erwähnten Autoren den Verdacht nahe, dass JAKOB und BECKMANN (1986) die Variationsbreite menschlicher Gehirnentwicklung als pathologisch-pathogenetisches Neuronenmuster fehlinterpretiert haben könnten.

Dennoch hat seitdem ein Paradigmenwechsel stattgefunden in Richtung einer **neuronalen Entwicklungsstörung**, nachdem sich in den Ergebnissen der ersten, makroskopisch- morphologisch ausgerichteten Ära der Focus einer neurobiologischen Forschung widerspiegelt, die lange Zeit ausging von der Hypothese pathogenetischer **neurodegenerativer Prozesse**.

Wenn also als prima causa eine Maturationsstörung jedweder Genese angenommen werden musste, so ergab sich die Frage nach dem Agens, das dann zum Zeitpunkt der Erstmanifestation für den qualitativen Sprung verantwortlich wäre. Die Annahme eines zusätzlichen pathologischen Faktors erschien jedoch unwahrscheinlich (HEINZ und WEINBERGER 2000). Diese definitorische Lücke bot bzw. bietet Raum für pathogenetische Erklärungsansätze auf mikrostruktureller Ebene in Richtung eines dysontogenetischen Faktors.

2.1.2 Forschungsansätze zu dysontogenetischen Hypothesen

Hier wird unter verschiedenen Aspekten die Zeit der embryonalen Genese bis hin zur Geburt ins Zentrum des Interesses gestellt.

Mit Einschränkungen muß eine Vielzahl von Studien gewertet werden, die einen Zusammenhang nahelegen zwischen **Geburtskomplikationen** und einer späteren schizophrenen Erkrankung (McNeil 1988). Sie stellen nur einen schwachen Prädiktor dar, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit lediglich um 1% ansteigt (GOODMAN 1988).

Perinatale Verletzungen sind typischerweise als Faktor ausgeschlossen, da hier bereits eine posttraumatische Gliose zu finden sein müßte (KNABLE und WEINBERGER 1995).

Außerdem finden sich **pränatale fötale Anomalien** als Ursache möglicher Geburtskomplikationen (WEINBERGER 1995). Bereits FREUD (1893) hat diese Interpretation in Bezug auf die Zerebralparese vorgeschlagen.

Zur **infektiösen pränatalen Genese** wurden von MEDNICK et al. (1988) eine Untersuchung durchgeführt, in der ein Zusammenhang hergestellt wird zwischen der Influenza-A2-Epidemie und der Manifestationshäufigkeit der Schizophrenie. Trotz vielfältiger Versuche, diese Befunde zu unterstützen (WEINBERGER und LIPSKA 1995, JAKOB und BECKMANN 1988, CROW und DONE 1992) lassen sich keine endgültigen Wertungen vornehmen. Selbst bei gesicherter Hypothese könnte eine virale Exposition im 2. Schwangerschaftstrimenon nur 4% der Varianz erklären (HEINZ und WEINBERGER 2000). KASCHKA (1988) fand signifikant höhere IgG1- und IgG2-Werte, eine IgG-Subklassen-verteilung wie sie bei verschiedenen Autoimmunprozessen und Infektionskrankheiten beschrieben ist. Das Ergebnis läßt zumindest die Beteiligung infektiöser Prozesse bei der Genese des Vulnerabilitätsfaktors nicht ausschließen.

Ein weiterer Risikofaktor, der die Erkrankungswahrscheinlichkeit verdoppelt, wurde von SUSSER und LIN (1992) in extremen **Mangelzuständen** von Schwangeren im ersten Trimenon gesehen.

2.1.3 Forschungsansätze zu genetischen Hypothesen

Verfolgt man in der Hierarchie des Kausalitätsgefüges die Fährte früherer zugrundeliegender bedingender Faktoren, so gerät man auf die Ebene genetischer Fragestellungen.

EATON et al. (1995) bezeichnet die genetische Prädisposition als den am besten belegten Risikofaktor. MOISES und GOTTESMAN (2000) sind der Überzeugung, dass es an der Bedeutsamkeit des genetischen Faktors keinen Zweifel gibt. Während

ein Geburtszeitpunkt im Winter, belastende Lebensereignisse, ein niedriger sozioökonomischer Status und Unverheiratetsein das relative Schizophrenie-Risiko um einen Faktor von 1,1 bzw. 2,7 auf 2 bzw. 4 erhöhen, führen genetische Faktoren zu einem 10 bis 50mal höheren relativen Risiko (HÄFNER 1987, EATON et al. 1995, JABLENSKY 1995). Als unterschiedlich wird das Ausmaß der Genetik eingeschätzt, die Ansichten reichen von einem eher geringen Einfluß (TORREY 1992) bis zu einer fast ausschließlichen Verursachungskomponente (McGUFFIN et al. 1994). Die Möglichkeit der Erbllichkeit wird zwischen 70 und 89% eingeschätzt (RAO et al. 1981, RISCH und BARON 1984, FARMER et al. 1987). Eine Metaanalyse der publizierten Studien nach McGUE und GOTTESMAN (1991) und CANNON et al. (1998) ergab eine Heritabilität (ätiologische Varianz) von 50 bis 87 %. Andere Studien (wie z.B. THOME et al. 1996) konnten eine Assoziation zwischen bestimmten genetischen Aberrationen, hier der Nullmutation des CNTF- (Ciliary neurotrophic factor)-Gens, und schizophrenen Psychosen nicht nachweisen. Als gesicherte genetische Marker gelten die Monoaminoxidase-Aktivität der Thrombozyten (SIEVER und COURSEY 1985, BUCHSBAUM 1977, BUCHSBAUM et al. 1982). Aufgrund einer Kosegregation von Merkmal und Krankheit wurde darüber hinaus angenommen, dass die erhöhte Bindung des Dopamin-Antagonisten H-Spiperon an Lymphozyten Ausdruck einer genetisch determinierten Vulnerabilität für Schizophrenie sein könnte (BONDY und ACKENHEIL 1987, 1988, BONDY et al. 1985).

In der Vergangenheit dienten Adoptions- und Zwillingsstudien dazu, die Bedeutung von Anlage und Umwelt zu unterscheiden (HESTON 1966, TIENARI 1991, KENDLER 1988, KENDLER und TSUANG 1988, KENDLER et al. 1994, KETY et al. 1994). Die Ergebnisse standen im Einklang mit der Überzeugung einer genetisch bedingten Sensitivität (WAHLBERG et al. 1997). Die Ergebnisse HÄFNERs und ANDER HEIDENs (1997) lassen sich interpretieren im Sinne eines genetischen Dosiseffekts. In Bezug auf die Prädiktorenforschung scheint von Interesse, dass „...eine größere Zahl von Risikogenen für Schizophrenie zu einer früher einsetzenden Erkrankung, geringeren Geschlechtsunterschieden und einem ungünstigeren Verlauf führen.“ (MOISES und GOTTESMAN 2000). Familienstudien belegen, dass Patienten mit überwiegender Positivsymptomatik familiär weniger belastet sind als solche mit vorwiegend negativen Symptomen. Hinsichtlich des Verlaufs konnte anhand einer Metaanalyse (KENDLER und TSUANG 1988) keine genetische

Determination festgestellt werden. Eine besonders hohe Konkordanzrate zeigte sich bei eineiigen Zwillingen mit Negativsymptomatik und langer Episodendauer.

Das multifaktoriell-polygene Modell (MFP) von GOTTESMAN und SHIELDS (1967, 1972, 1982) wurde durch Segregations-, Kopplungs- und Assoziationsanalysen bestätigt, die komplementäre Ansätze zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen für komplexe Erkrankungen darstellen (PROPPING et al. 1994). Während in Kopplungsuntersuchungen innerhalb kleiner Familieneinheiten, sog. Kernfamilien, die gemeinsame Vererbung eines polymorphen Markers bekannter chromosomaler Lokalisation mit der Erkrankung nachgewiesen wird, dient in Assoziationsuntersuchungen der Vergleich einer Patienten- mit einer Kontrollstichprobe dem Nachweis eines Merkmals, das mit der Erkrankung assoziiert ist (MAIER et al. 1999). Als erstrangige Kandidaten für Risikogene wurden Gene für Komponenten von Neurotransmittertransportsystemen angesehen, so zum Beispiel die Gene für Dopamin- D3- und Serotoninrezeptoren. CROW (1988) postulierte die Beteiligung eines Gens der pseudoautosomalen Region der Geschlechtschromosomen. Im Zusammenhang mit der Frage nach Vulnerabilitätsmarkern werden Neutrophine als Gene, die an der neuronalen Entwicklung beteiligt sind, untersucht (BAYER und FALKEI 1997). Es fand sich eine Reduktion der mRNA-Spiegel des Tyrosinkinaserzeptors (TRK-C), dem Rezeptor von Neurotrophin-3 im präfrontalen Cortex (SCHRAMM et al. 1998).

Das multifaktoriell-polygene Modell (MFP) steht auch im Einklang mit der ätiologischen oder genetischen Heterogenität der WERNICKE-KLEIST-LEONHARD-BECKMANN-SCHULE.

Dieses zukunftsweisende Feld kann hier nur angedeutet werden. Bisher festzustehen scheint, dass die Schizophrenie überwiegend eine polygene Krankheit ist, und dass von mindestens acht Risikogenen auszugehen ist, von denen einige auf den Chromosomen 2, 4 – 6, 8, 9, 11 und 22 lokalisiert sind (MOISES und GOTTESMAN 2000).

In der Tabelle 2.1 sind einige Ergebnisse (nach Maier et al. 1999) dargestellt.

Kopplungsbefunde bei schizophrenen Erkrankungen bis 1999 (MAIER et al. 1999)

Chromosom	Studien	Familienstich- probe (n)	Kopplungsmethode		
			Para- metrisch	Nicht-para- metrisch	
			Lod- score	p-Wert	Lod- score
5q	Wildenauer et al. (1995)	14	1,9	-	-
	Schwab et al. (1997)	44	-	0,005	1,8
	Straub et al. (1997)	265	3,22	-	2,8
6p24-p22	Antonarakis et al. (1995)	57	1,17	0,004	-
	Moises et al. (1995)	5/65	-	0,05/0,005	-
	Straub et al. (1995)	265	3,51	0,005	-
	Wang et al. (1995)	86	3,9	0,009	-
	Schizophrenia Linkage Collaborative Group (1996)	713	2,35	-	2,68
	Wildenauer et al. (1996)	54	2,0	0,0012	2,2
	Pulver et al. (1995)	57	2,35	-	3,0
8p22-p12	Kendler et al. (1996)	265	2,4	-	-
	Schizophr. Linkage Col. Group (1996)	713	3,06	-	2,73
	Kaufmann et al. (1998)	30	-	<0,05	-
	Faraone et al. (1998)	43	-	0,0004	3,4
10p14-p11	Schwab et al. (1998)	72	-	0,0007	3,2
	Straub et al. (1998)	88	3,2	0,0004	-
	Lin et al. (1995)	13	2,0	-	-
13q14-q32	Pulver et al. (1996)	57	3,24	0,0002	-
	Shaw et al. (1998)	70	2,85	<0,02	1,8
	DeLisi et al. (1995)	32	-	0,02	-
18pp	Wildenauer et al. (1996)	59	2,7	0,002	3,0
	Coon et al. (1994)	9	2,09	0,016	-
22q12-q13.1	Polymeropoulos et al. (1994)	59	2,7	0,002	3,0
	Pulver et al. (1994)	39	2,82	-	-
	Schwab et al. (1995)	30	0,61	0,58	-
	Gill et al. (1996)	296	-	0,001	-
	Wildenauer et al. (1996)	54	1,07	0,002	1,9
	Kunugi et al. (1997)	200	-	0,0015	-

Tab. 2.1: Wichtige Kopplungsbefunde bis 1999 (MAIER et al. 1999)

2.1.4 Neurophysiologische Ansätze, Untersuchungen zur Hirnstoffwechselaktivität

Während in den Frontalregionen nicht schizophrener Patienten im normalen Ruhezustand in Relation zu den postzentralen occipitalen oder temporalen Regionen eine "Hyperfrontalität", d.h. eine erhöhte CBF-(cerebral blood flow-) Rate festgestellt wurde, zeigt sich bei chronisch Schizophrenen (auch im Gegensatz zu akut Erkrankten) ein niedriges frontales CBF-Muster (INGVAR und FRANZEN 1974, INGVAR 1979). Diese sog. "Hypofrontalität" wurde in PET-Studien mehrfach, jedoch nicht durchgängig, beschrieben (FARKAS et al. 1980, WIDEN et al. 1981, BUCHSBAUM et al. 1982, 1987; BRODIE et al. 1984, FARKAS et al. 1984, DeLISI et al. 1985, WOLKIN et al. 1985). Nicht bestätigt wurden diese Ergebnisse von SHEPPARD et al. (1983), WIDEN et al. (1983), JERNIGAN et al. (1985), WIESEL et al. (1985), KLING et al. (1986), VOLKOW et al. (1986), GUR et al. (1987a und 1987b). Dabei ist die Stoffwechselreduktion auf den dorsolateralen praefrontalen Cortex beschränkt (BUCHSBAUM et al. 1987), und zwar v.a. dann, wenn diese Region durch neuropsychologische Aufgaben aktiviert wird (WEINBERGER et al. 1986). Im Zusammenhang mit der These der Hemisphärenasymmetrie wurde eine positive Korrelation zwischen höherer Aktivität der linken Hemisphäre und Schwere der Symptomatik gefunden (GUR et al. 1987a und 1987b).

Anhand von SPECT-Untersuchungen (OEPEN und BOTSCH 1988) konnte bei akut Schizophrenen eine erhöhte Aktivierung subcortical-limbischer Strukturen der rechten Hirnhälfte sowohl unter Ruhe - als auch unter emotionalen Belastungsbedingungen gefunden werden. Diese führten zu einer Leistungseinbuße der rechten Hirnhälfte. Die Ergebnisse stellen das neurophysiologische Korrelat des Modells einer emotionalen Irritierbarkeit dar. Der genetisch vorgegebenen Vulnerabilität entspricht hiernach eine Labilität rechtshemisphärischer Funktionen (OEPEN 1988). BRAUS et al. (1996) untersuchte mittels der funktionellen Kernspin-Tomographie in Epitechnik die Fokussierung der Aktivierungsmuster bei chronisch Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden. Hierbei ließ sich zeigen, dass bei schizophrenen Patienten die Fokussierung bei motorischer Aktivierung verändert ist, was für eine gestörte Filterfunktion des Thalamus spricht. Die Sensitivität und Spezifität dieses Befundes für Subgruppen muß in weiteren Studien an größeren Kollektiven überprüft werden.

2.1.5 Neuropsychologische Ansätze, kognitive Theorien

Kognitive Defizite stellen ein zentrales und dauerhaftes Merkmal der Schizophrenie dar, das durch neuroleptische Therapie nicht wesentlich zu beeinflussen ist (GOLDBERG et al. 1987, SUMMERFELT et al. 1991, TOMPKINS et al. 1991, BELLACK et al. 1990a und 1990b), GREEN et al. 1992, GOLDBERG et al. 1993). Das Defizitprofil ist gekennzeichnet durch Leistungsminderungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktion, semantische Organisation und Bewegungssteuerung. Dies deutet auf eine kortikale Dysfunktion im Bereich des Frontallappens, besonders des motorischen, des prämotorischen und des präfrontalen Kortex sowie des medialen Temporallappens hin.

Aufmerksamkeitsprozesse setzen sich aus mehreren Teilprozessen zusammen, die über ein neuronales Netzwerk gesteuert werden. Die Schwierigkeiten bestehen in einer fehlenden Ablenkungsunterdrückung, einer mangelnden Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft, einer Verzögerung bei sofortigem Abruf von Gedächtnisinhalten, einer Beeinträchtigung bei dem Prozess der Enkodierung und Speicherung und der schnellen Aufnahme neuer Informationen. Letztere sind Aufgabe hippocampaler Strukturen.

Allerdings ist die schlechthin generalisierte Annahme eines Filterdefekts und einer Informationsverarbeitungsstörung, die auf verzögerungsbedingten Interferenzerscheinungen als Basis schizophrener Störungen beruht, zu revidieren (BÖNING et al. 1988). Diese 'Basisstörung' scheint nur für die Gruppe der Schizophrenen zuzutreffen, die sich gleichzeitig durch bestimmte cerebrale Risikofaktoren auszeichnen. Diese polare Sichtweise deckt sich mit dem Konzept des 'overinclusive thinking'(CAMERON 1939), das sich auch nur bei der Hälfte der schizophren Erkrankten bestätigen lässt. Während bei einer entwicklungsbiologisch unauffälligen Anamnese eine linkshemisphäreale Dysfunktion und eine interhemisphärische Koordinationsstörung bzgl. der bioelektrischen Informationsverarbeitung vorliegt, deuten die Befunde der Risikogruppe eher auf eine transkallöse Störung im geordneten funktionellen Zusammenspiel beider Hemisphären hin.

In Übereinstimmung hiermit ist ein Ansatz zu sehen (RIEDO und HOBI 1986), demzufolge die neuropsychologischen Funktionsdefizite auf Koordinationsdefizite zweier unterschiedlich lateralisierten 'Aufmerksamkeitssysteme' zurückzuführen sind,

einem linkshemisphären ‘Aktivierungssystem‘ und einem rechtshemisphären ‘Arousalssystem‘.

Die Erfassung von Augenbewegungscharakteristika während der Bearbeitung neuropsychologischer Testaufgaben bestätigt die Auffassung einer bei Schizophrenen eingeschränkten Kapazität zur Parallelverarbeitung und macht einen Mangel an kognitiver Flexibilität als bedeutsame Determinante dieser Dysfunktion wahrscheinlich (WÖLWER und GAEBEL 1996).

2.1.6 Neurobiochemische Ansätze zur Hypothese gestörter Neurotransmission

Die Dopaminhypothese akuter Psychosen postulierte eine funktionelle Überaktivität der dopaminergen Übertragung im mesolimbischen System. Untersuchungen an Ratten (DEUTCH 1992, WEINBERGER und LIPSKA 1995) konnten zeigen, dass eine neonatale Läsion des medialen temporolimbischen Kortex bis zur Pubertät klinisch stumm bleibt, und lieferten damit Anhaltspunkte für die Hypothese, dass es zu einer verzögerten, letztlich streßinduzierten Dysfunktion der dopaminergen Übertragung kommt.

Zu den biochemischen Hypothesen wurde durch die Studie von KORNHUBER und WELLER (1994) ein weiterer Beitrag geleistet. Bezüglich des dopaminergen Systems wurde eine Überfunktion zentraler dopaminergener Neurotransmission im Bereich der meso-allocorticalen dopaminergen Projektionen angenommen. Durch Neuroleptika mit ihrer antagonistischen Wirkung auf postsynaptische D2-Dopaminrezeptoren kommt es zu einem Depolarisationsblock, die Nervenzellen können spontan kein Aktionspotential ausbilden und kein Dopamin mehr ausschütten. Bezüglich der Zunahme der Rezeptordichte der D2-Rezeptoren im Striatum wurden mittels PET- und SPECT- sowie post mortem Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Ebenso fraglich ist, ob dieses Phänomen als Neuroleptikafolge und/oder mitbegründender pathogenetischer Faktor zu interpretieren sei. Neuerdings wird ein dopaminerges Ungleichgewicht für das Symptomspektrum verantwortlich gemacht (AMERI 2003). Danach ist die Positivsymptomatik auf einen Dopaminüberschuss im mesolimbischen System, die Negativsymptomatik auf einen Dopaminmangel im mesocorticalen System zurückzuführen. Inzwischen werden fünf Rezeptortypen D1 bis D5 unterschieden und distinkten Genloci mit unterschiedlicher topographischer Verteilung und intraindividuell lokalisatorisch differenzierter Expression zugeordnet. Dies gibt Hinweise auf die unterschiedliche Responsivität unter

Neuroleptikamedikation. Die Clonierung des Gens für den D4-Rezeptor ist aufgrund der hohen Affinität des Clozapins von besonderer Bedeutung. Post mortem fand sich eine sechsfache Erhöhung des D4-Rezeptors bei Schizophrenen. Das glutamaterge System wirkt sowohl als antagonistisches Prinzip zu dem dopaminergen System als auch unabhängig auf psychomotorische Parameter. Zur Genese der Schizophrenie ist die Hypothese der Unterfunktion entwickelt worden. An einem der drei Haupttypen ionotroper Rezeptoren wurden u.a. Bindungsstellen für Phenzyklidin gefunden. Dieses gilt als Prototyp des Auslösers einer Modellpsychose, bei der Positiv- und Negativsymptomatik in Kombination vorliegen. Für eine glutaminerge Unterfunktion spricht eine erniedrigte Glutamatfreisetzung im frontalen und temporalen Cortex. Unter Berücksichtigung der differentialen topographischen Verteilung können auch hyperglutamaterge Zustände eine Rolle spielen. Der Unterfunktion wird ebenfalls hypothetisch ein Öffnungseffekt des thalamischen Filters mit anschließend erhöhtem Informationsfluß zum Cortex zugeschrieben. Verschiedene Hinweise sprechen für eine Assoziation cholinergischer Überfunktion mit schizophrener Negativsymptomatik, u.a. die Tatsache, dass anticholinerge Wirkungen der Neuroleptika, w.z.B. des Clozapins, mit guter Wirksamkeit bei Minussymptomatik korrelieren. Darüber hinaus fand sich in verschiedenen Hirnregionen eine sowohl erhöhte als auch erniedrigte Aktivität der Cholinacetyltransferase-Aktivität als Hinweis eventueller Hirnentwicklungsstörungen. Alle Untersuchungen bezüglich des gabaminergen Systems, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des gesamten Gehirns, waren bisher widersprüchlich. Die Sigma-Hypothese schizophrener Psychosen gründete sich auf die Beobachtung, dass typische und atypische Neuroleptika mit Affinität an den Sigmarezeptoren binden, jedoch ließ sich bis jetzt keine Korrelation zu einer antipsychotischen Wirkung belegen. In post mortem Studien (HASHIMOTO et al. 1991, JOYCE et al. 1993, LARUELLE et al. 1993) wurden Veränderungen prae- und postsynaptischer Serotonin-Rezeptoren gefunden. Bezüglich des adenosinergen Systems wurde die Vermutung einer antipsychotischen Wirksamkeit von Agonisten geäußert. Bezüglich des peptidergen Systems ließ sich eine Interaktion der Neuropeptide (Cholezystokinin, Neurotensin) mit dem zentralen dopaminergen System feststellen, wobei einige Studien eine hemmende, andere eine verstärkende Funktion nachgewiesen haben. Eine antipsychotische Wirkung der Neuropeptide ließ sich bis jetzt nicht beweisen.

Diese Hypothesen deuten darauf hin, dass es sich bei den pathogenetischen Prozessen um aus der Balance geratene Gleichgewichtsverhältnisse zwischen einzelnen Neuronenpopulationen, Rezeptoren, Neurotransmittern, Transduktionsmechanismen in einem strukturell und funktionell übergeordneten Ganzen handelt.

2.1.7 Psychodynamisch- interaktive Ansätze, Affekttheorien

Eine andere Forschungsrichtung, die sich jedoch als Fortsetzung der KRAEPELINschen und BLEULERSchen Tradition versteht, sieht die Bedeutung des Affektes in der Schizophrenieentstehung. Auch von hier aus werden Beziehungen zu neueren entwicklungspsychologischen, aber auch neurophysiologischen Erkenntnissen in der Schizophrenieforschung hergestellt. Während KRAEPELIN den Terminus der "gemütlichen (affektiven) Verblödung" der Dementia praecox-Kranken prägte, hatte BLEULER die Ursache primär in einem Zusammenbrechen der Logik und sekundär als durch übermächtige Affekte bedingt gesehen ("vermehrte Schaltkraft der Affekte"). In den Vereinigten Staaten entwickelte die Washington SCHOOL OF PSYCHIATRY um FROMM-REICHMANN (1950, 1978) und SULLIVAN (1931, 1962) die Vorstellung eines "NEED-FEAR-Dilemmas" bei Schizophrenen. Hunger (need) nach menschlichem Kontakt einerseits und Angst (fear) vor Zurückweisung andererseits führten unweigerlich zu der typischen "schizophrenen Panik" (ARIETI 1989). Hierauf basierten auch erste familientheoretische Ansätze (LIDZ et al. 1957, 1975; WYNNE et al. 1957, BATESON et al. 1956). Im deutschen Sprachraum findet man bei CONRAD (1958) den Begriff der "steigenden Boden-Affektivität" in der Prodromalphase (dem Trema). CIOMPI (1982) propagierte in seiner "Affektlogik" ein Modell, das in den hauptsächlich kognitiven psychotischen Symptomen Schizophrener affektive (affektlogische) Gesetzmäßigkeiten sucht. MACHLEIDT (1996) versteht die Schizophrenie als primär affektive Erkrankung mit kognitivem Erscheinungsbild, geht von einer "Kognitivierung" psychotischer Hungergefühle, Ängste und Aggressionen aus. Der affektypologische Verstehensansatz hat Konsequenzen für die Therapie, die hauptsächlich in der Desaktualisierung des psychotischen Affektes bestehen muß durch elementare Beruhigung anhand von Milieugestaltung, Beziehungsaufnahme und Medikation in der akut schizophrenen Episode. Die genannten Theorien werden zusammengefaßt zu einem Affekt-Modell der Schizophrenie, das insbesondere interpersonale Beziehungsängste an der Wurzel der Erkrankung vermutet (LAMMERTINK 1996).

In diesen Zusammenhang lassen sich auch das interaktive, psychosoziale Vulnerabilitäts–Streß–Modell (NUECHTERLEIN und DAWSON 1984a) und die Expressed–Emotion – Forschung (BROWN et al. 1972, VAUGHN und LEFF 1976) einordnen. Hier werden Kommunikationsformen der Angehörigen, die überwiegend durch Kritik, Feindseligkeit und emotionales Überengagement geprägt sind, als psychosoziale, evtl. Rezidiv- induzierende Streßfaktoren gewertet.

2.1.8 Integrative Ansätze zur Überprüfung der Hypothesen anhand ihrer wechselseitigen Kompatibilität bzw. der Inter–Hypothesen-Reliabilität

Mit Hilfe des EEG-Mappings wurden bei Typ I-Patienten, nach ANDREASEN (1982) und ANDREASEN und OLSEN (1982) Patienten mit überwiegender Plusssymptomatik, schizophrene Zeichen einer linkshemisphärischen Hypofunktion und einer kompensatorischen rechtshemisphärischen Überaktivierung gefunden (GÜNTHER et al. 1987a und 1987b). Entsprechender Befund (GÜNTHER et al. 1988) fand sich bei den Typ II –Patienten, d.h. bei Patienten mit überwiegender Minussymptomatik nach ANDREASEN (1982). Diese zeigten jedoch im Vergleich zu Typ I -Patienten Abweichungen des motorischen Aktivierungsmusters, Zeichen bilateraler Dysfunktion mit Nichtreaktivität in den Frequenzkanälen Delta, Theta und Beta bei vermehrter Blockadereaktion. Anhand von CBF-Untersuchungen ließ sich zeigen, dass während einfacher motorischer Funktionen Typ I-Patienten eine CBF-Steigerungsrate von 20 bis 30 % bilateral diffus in der kontralateralen Region zeigten - im Gegensatz zu Gesunden, die eng umgrenzte hypermetabolische Bezirke aufwiesen. Typ II-Patienten dagegen zeigten eine Nichtreaktivität. NMR-Untersuchungen ergaben bei "extremem Typ I" Zeichen eines vergrößerten Corpus callosum, bei Typ II-Patienten überwiegend eine Corpus callosum-Verkleinerung. Varianzanalysen zeigten eine signifikante Interaktion: Ein "vergrößertes" Corpus callosum, bilateraler Hypoflow und Typ I scheinen zu kovariieren, ebenso wie ein "verkleinertes" Corpus callosum, Nichtreaktivität des RCBF und Typ II-Symptomatik. Außerdem konnte anhand der genannten Methoden der psychopathologische Übergang von einer Typ I-Symptomatik zur Typ II-Symptomatik nachvollzogen werden (GÜNTHER et al. 1988).

In seinem integrativen 'three hit'-Modell geht KESHAVAN (1999) von der Vorstellung aus, dass für die praemorbide kognitive und psychosoziale Dysfunktion wie durch hintereinander geschaltete Vulnerabilitätsfenster ('windows of

vulnerability‘) der kumulative Effekt sowohl schädigender Einflüsse in frühen Hirnentwicklungsphasen als auch späterer neurodegenerativer Prozesse verantwortlich sei. Frühe Hirnschädigungen führten zu einer Fehlbildung selektiver neuronaler Netzwerke. Der Beginn der Psychose in der Adoleszenz korreliere mit einem exzessiven Untergang von Synapsen und in Konsequenz davon mit einer phasenweisen dopaminergen Überaktivität, die im Krankheitsverlauf zu weiteren neurodegenerativen Prozessen führe. Ähnlich nimmt DeLISI (1997) einen kontinuierlichen, von der Norm abweichenden Hirnprozess an, dessen Ursache in einer phasenweisen Aktivierung eines defekten Gens zu suchen ist. In diesem Prozeß sei die Erklärung für die pränatale und frühkindliche kortikale Fehlentwicklung zu sehen ebenso wie für die Reduktion der Neurone in der Adoleszenz und den graduellen Alterungsprozeß im Erwachsenenalter. Verschiedene Phänotypen sind als intermediäre Zustände zwischen Genen und feststellbarer Erkrankung postuliert worden. So zum Beispiel der ‘Vulnerabilitätsmarker‘ (NUECHTERLEIN et al. 1990), die schizotype Konstitution (KRETSCHMER 1925), strukturelle Gehirnanomalien (CANNON und MARCO 1994), eine verringerte Aufmerksamkeitsspanne (SUSLOW und AROLT 1996), akustische ereigniskorrelierte Potentiale (FRANGOU et al. 1997) oder anomale Augenfolgebewegungen („smooth-pursuit eye movements“; SPEM; HOLZMAN 1992), bei denen chromosomale Kopplungen festgestellt worden sind.

2.1.9 Zusammenfassung

Zusammenfassend liefert die Studie von BECKMANN und JAKOB (1994) Hinweise dafür, dass genetische Faktoren und/oder Noxen im ersten Trimenon der Schwangerschaft Maturationsstörungen der Hirnstruktur bewirken können, die als organisches Korrelat des Vulnerabilitätsfaktors angesehen werden können. Spätere Reifungsprozesse oder Stressoren, auch psychodynamische Entwicklungen könnten schließlich zur Manifestation einer schizophrenen Psychose führen. Eine andere Hypothese, die sich aus einer verminderten Neuronendichte ergibt, nimmt einen beschleunigten Verlauf der physiologischen Eliminierung von Neuronen in der Kindheit und Adoleszenz an (FEINBERG 1983, HARACZ 1985). Andere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Anzahl der Neurone als Resultante neuronaler Aktivität aufgrund von Umweltreizen zu interpretieren sind. Dies spricht für die These einer Genese der Schizophrenie durch soziale Isolation.

Die derzeitigen pathogenetischen Ansätze sind komplex. In dem Modell der „kognitiven Dysmetrie“ (ANDREASEN et al. 1998, ANDREASEN 1999) wird z.B. eine Störung vernetzter Systeme einzelner Hirnareale angenommen.

„Was auch immer die Ursache sein mag, eine frühe entwicklungsbedingte Fehlverbindung zwischen dem temporolimbischen und präfrontalen Kortex könnte zu einer stimulusabhängigen Enthemmung der subkortikalen dopaminergen Übertragung führen, die sich zur Zeit der Adoleszenz manifestiert, wenn die kortikal-subkortikalen Verbindungen neu organisiert werden (ANDERSON et al. 1995) und die Belastungen des eigenständigen Erwachsenenlebens auftreten (WEINBERGER 1987).“ (HEINZ und WEINBERGER 2000).

2.2 Klassifikationsansätze und Konzepte

2.2.1 KRAEPELIN (1896) verlieh seinem nosographischen System die entscheidende Form als er der Dementia praecox das Manisch-depressive-Irresein gegenüberstellte. Er beschrieb so zwei distinktnosologische Entitäten, in deren Fortsetzung das triadische nosologische System: 1. Organische Störungen, 2. Abnorme Variationen des Seelenlebens, 3. Endogene Psychosen entstand. Seine Nachfolger, die sogenannten NEO-KRAEPELIANER, bauten darauf ein modernes Klassifikationssystem auf.

2.2.2 Die Einführung des Schizophreniebegriffs durch **BLEULER** (1911), der das Wesen der Erkrankung nicht in einem intellektuellen Defekt, sondern vielmehr als emotional-affektive Störung verstand, verdrängte den Dementia praecox Begriff KRAEPELINS. Seine differenzierte Auffassung der Schizophrenie nicht als ätiologische Einheit sondern als Krankheitsgruppe stellte die Grundlage der heutigen syndromatologischen Sichtweise dar.

BLEULER unterschied letztlich als verschiedene Äußerungen der Spaltung der Gesamtpersönlichkeit zwischen sogenannten Grundsymptomen und akzessorischen Symptomen.

Zu den *Grundsymptomen*, die "in fortgeschrittenen Fällen" immer beobachtet werden, zählen Denkstörung, Zerfahrenheit, Verdichtung, Verschiebung, Ideenflucht, Assoziative Auflockerung, Ablenkbarkeit, Gedankensperrungen, Gedankenentzug, Gedankendrängen und Symboldenken. Darüber hinaus Störungen der Affektivität, Verlust der affektiven Modulationsfähigkeit, affektive Stumpfheit und Reizbarkeit,

"affektive Verblödung", wie z.B: Parathymie, Paramimie, Ambivalenz, Ambitendenz, Autismus, Verlust der Einheitlichkeit der Affektäußerungen.

Schließlich Störung des subjektiven Erlebens, des eigenen Ichs (Depersonalisation), wie z.B.: Transivitivismus, Appersonierung, Entfremdung, Derealisation und Fremdbestimmung des Willens.

Zu den *akzessorischen Symptomen*, die das Grundbild dauernd oder passager verkomplizieren, gehören produktiv psychotische Phänomene, wie Halluzinationen (Coenästhesien, akustische Halluzinationen, optische Halluzinationen, olfaktorische-, gustatorische-, taktile Halluzinationen), Wahnideen, katatone Symptome, Katalepsie, Stupor, Hyperkinese, Stereotypien, Verbigerationen, Manieren, Negativismus (Befehls-, innerer intellektueller Negativismus), Befehlsautomatie, Echopraxie, Automatismen (einschließlich Zwangsphänomenen). (*Anhang 3*)

Unabhängig von der Differenzierung in Grund- und akzessorische Symptome unterscheidet BLEULER (1911) Primärsymptome (als direkte Folge des hypothetischen Hirnprozesses, u.a. aufgelockerte Assoziationen, und sekundäre Symptome, die wiederum als Sekundärwirkungen des eigentlichen Primärprozesses zu verstehen sind. Die Vielfalt der Symptome - seien es die elementaren oder akzessorischen - stellen ein in sich komplimentes System dar als Äußerungen ein und derselben Persönlichkeit. Sie müssen zwar als einzelne wahrgenommen werden, stellen jedoch mehr dar als ein "defektes Steinchen in einem sonst intakten Mosaik".

2.2.3 Nach **SCHNEIDER** (1950, 1957) stützt sich die Diagnose auf sogenannte "abnorme Erlebnisweisen" und den "abnormen Ausdruck i.w.S."

Die "*abnormen Erlebnisweisen*" werden in Symptome ersten und zweiten Ranges unterteilt. Die hierarchische Gliederung jedoch sagt nichts aus über eventuelle nosologische Einheiten oder ätiologische Einteilungsprinzipien, sondern über die diagnostische Wertigkeit. (*Anhang 4*)

Als *Ausdruckssymptome* im weiteren Sinne gelten formale Denkstörungen, katatone Symptome, schizophrene Affekte und Kontaktstörungen. Als Ausdrucksstörungen im engeren Sinne gelten Psychomotorik, Mimik und der sprachliche Ausdruck.

Kurt SCHNEIDER (1950, 1957) nahm an, dass die endogen unterbauten paranoiden Reaktionen Schizophrener den äußerlich ähnlichen Erlebnisreaktionen nicht-psychotischer (Eigenbeziehungen mit Anlass) nicht gleichzusetzen seien: Wie bei den "im Sinne dieses Begriffes einwandfreien Wahnwahrnehmungen" sei die "Voraussetzung auch hier ein psychologisch unableitbarer Prozeß."

Symptome ersten Ranges sind (neben Symptomen zweiten Ranges und Ausdruckssymptomen) in der Bonn-Studie (HUBER et al. 1979) bei der großen Mehrzahl (78 %) der schizophrenen Kranken im Gesamtverlauf nachweisbar, in 22 % stützte sich die Diagnose nur auf Symptome zweiten Ranges und Ausdruckssymptome. Jedes der Einzelsymptome ersten Ranges tritt nur bei einer Minderzahl der Patienten (weniger als 25 %) schon in den ersten sechs Monaten nach psychotischer Erstmanifestation auf.

2.2.4 Klassifikationsansätze auf der Basis des Dichotomiekonzeptes - von den Vorläuferkonzeptionen bis zur Klassifikation nach ANDREASEN

Darstellung der Vorläuferkonzeptionen

Die begriffliche Unterscheidung zwischen negativen und positiven Symptomen geht zurück auf die von BERRIOS (1985) weiterentwickelten Modellvorstellungen JACKSONs (1887), nach denen morphogenetisch ältere Niveauschichten des ZNS durch Beschädigung sie überlagernder jüngerer freigelegt werden. Dabei bezieht sich das Attribut "negativ" auf den Beschädigungs-, das Attribut "positiv" auf den Freilegungsaspekt. Das Prinzip dieser zweifachen Symptomatologie (Douplex Symptomatology) hat v.a. für zahlreiche Erkrankungen des ZNS ein breites Wirkungsspektrum entfaltet. Die Kardinalfrage nach dem Zusammenhang zwischen den Defizienzen bei der Schizophrenie und den hochkomplexen, produktiven Phänomenen ist ebenso traditionsträchtig wie brandaktuell.

Aufgeworfen wurde sie erstmals von KRAEPELIN (1919). Für die Definition der Dementia praecox war die Unterscheidung defizitärer von paranoid-halluzinatorischer Symptomatik geradezu konstitutiv. Die neu hypostasierte Krankheitseinheit bestand demnach einerseits aus "gewissen, dauernden und kennzeichnenden Grundstörungen", d.h. kongnitiv dynamischen Defizienzerscheinungen in Form eines persistierenden Grundsyndroms, einer "psychischen Schwäche", einem "Defekt" als Endzustand, was sich äußert als "Abnahme des Verstandes, gemütliche Abstumpfung, Einbußen an Willensfestigkeit und Tatkraft." Die andere Komponente der Produktivsymptomatik - ein von NEUMANN (1859) geprägter Begriff - wurde als "mehr zufällige und vorübergehende Begleiterscheinung" gewertet.

Klärungsansätze bezüglich der Beziehung zwischen den "eigenartigen Schwächezuständen" und den sie passager überformenden Phänomenen lieferten

BLEULER (1911) mit der Unterscheidung zwischen "Primär"- und "Sekundär-Symptomen" sowie BERZE (1914) mit der Trennung von "Prozeß"- und "Defektsymptomen." Übereinstimmend postulierten beide eine "Ableitung der produktiv-psychotischen Symptomatik aus einem "HYPO", einer organisch bedingten Insuffizienz psychischer Funktionen. Während das kognitiv-dynamische Grundsyndrom die Auswirkung hirnorganisch bedingter Funktionsstörungen darstellt, kommt in den produktiv psychotischen Episoden eine Reaktion der Psyche auf diese "Primär-Symptomatik" zum Ausdruck. Dies diente GRUHLE (1932) als Ausgangspunkt dafür, gegen die Ableitung aller Symptome aus einem "Minus-Moment", einem "Fehlen", einem "HYPO" Stellung zu beziehen.

Mittels eines gestaltanalytischen Ansatzes beschreibt CONRAD (1958) die Entwicklung der Erstrangsymptomatik i.S. Kurt SCHNEIDERS aus nicht-schizophrenietypischen Vorformen auf dem Wege psychopathologischer Übergangsreihen als Ausdruck stufenweiser Reaktivierung eines phylo- und ontogenetisch jüngeren "Bezugssystemssubstituts." Die Produktiv-Symptomatik dagegen ist Ausdruck einer "Erhöhung der Bodenaktivität."

Für KISKER (1960) - er greift damit eine "rationalistische Vorläuferkonzeption" von SCHRÖDER (1926) auf - sind diese Symptome ersten Ranges "das Resultat einer Auseinandersetzung der Person mit ihrem Konturverlust, die dem funktionsdynamischen Telos der Erstellung eines neuen Gleichgewichtes folgt." Er versuchte, sein Konzept auch bei der Beobachtung verhaltensauffälliger Jugendlicher anzuwenden (KISKER und STRÖTZEL 1961, 1962).

JANZARIK (1959) beschreibt anknüpfend an dynamistische Theorien (ZELLER 1840) die dynamische Insuffizienz als vorgegebene, persönlichkeits-eigene "Schwäche der Vitalität, des Antriebs, der emotionalen Ausstattung, der Durchsetzungskraft und der seelischen Belastbarkeit." Hierbei betont er den Gesamtzusammenhang der seelischen Struktur. Die Schwäche der kognitiven Desaktualisierungsleistungen ist nicht isoliert zu sehen, sondern Ausdruck der "Lockerung der gefüghaften Verbundenheit seelischer Struktur." Für die "eigenartigen Schwächezustände" KRAEPELINs bedeutet dies, dass sie wiederum als "Minus-" oder "HYPO" gelten, jetzt jedoch den Charakter nicht-krankhafter praemorbider Struktur tragen. Die Ableitungen produktiver Phänomene sieht JANZARIK (1968, 1983) - seinem strukturdynamischen Ansatz entsprechend - in dem "Unstetigwerden der seelischen Dynamik." Damit ist ein Zustand gemeint, der sich noch am ehesten mit

primärbiologischem Geschehen vergleichen lässt. Hierbei soll die ohnehin praemorbid schon eingeschränkte Desaktualisierungskapazität durch einen inneren "Stressor" bei Ausbruch der Psychose derart überfordert werden, dass ein entwicklungsgeschichtlich älterer schizophrenietypischer Wahrnehmungsmodus in Kraft gesetzt wird. Der sogenannten "dynamischen Unstetigkeit" kommt hierbei die Bedeutung der produktiven Komponente zu. Somit bestehen hier die Entstehungsfaktoren der diskutierten Plus-/Minus-Symptomatik in der "komplizierten Verbindung" zweier dynamischer Generierungsfaktoren: Die kognitive Schwäche infolge der dynamischen Insuffizienz ist maßgeblich dafür, dass die biologisch fundierte dynamische Unstetigkeit ihre produktive Wirkung entfalten kann. WING (1961) schlug ein Symptomprofil der Schizophrenie vor, das aus vier Faktoren bestand (Abgestumpftheit des Affekts, Verarmung der Quantität oder des Inhalts der Sprachproduktion, Inkohärenz der Sprache und kohärent geäußerte Wahnideen und Halluzinationen). Das Schizophreniekonzept WINGs (1978) sieht in den Wahrnehmungsstörungen, die den Erstrangphänomenen i.S. SCHNEIDERs (1950, 1957) sowie den schizophrenen Frühsymptomen CHAPMANs (1966) entsprechen, eine Fundierung der "positiven" durch die "negativen" Symptome vor. SNEZHNEVSKIY (1975) entwickelte eine auf JACKSONs (1887) Konzept basierende Syndromskala mit 9 Stufen von positiven und 10 Stufen von negativen schizophrenen Syndromen.

Plus-/Minussymptomatik nach CROW und ANDREASEN

CROW (1980a, 1980b, 1982) vereinfachte die Beschreibung der Schizophrenie unter den Kategorien positiv und negativ. TypI– (positiv) Schizophrenie wurde charakterisiert durch Wahnideen, Halluzinationen und formale Denkstörungen, denen vermutlich eine dopaminerge Dysfunktion zugrunde liegt, wodurch das gute Ansprechen auf Neuroleptika begründet ist. Die TypII– (negativ) Schizophrenie zeigt das klinische Mangelsyndrom („clinical poverty syndrome“, WING und BROWN 1970), mit sozialem Rückzug, Verlust der Willenskraft, affektiver Abstumpfung und Inhaltsarmut von Sprachproduktion und Denken. Diese Form spricht kaum auf herkömmliche Neuroleptika an, und man brachte sie mit morphologischen Veränderungen in Zusammenhang.

An CROW (1980a, 1980b) anknüpfend entwickelten ANDREASEN (1981, 1982) und ANDREASEN und OLSEN (1982) Skalen für die Beurteilung positiver (SAPS) und

negativer (SANS) Symptome (1984a und 1984b). Das Konzept zweier diametral entgegengesetzter Komponenten, wie es von ANDREASEN (1981) entworfen wurde, kann interpretiert werden als operationalisierte Neufassung der alten Grundsymptome und letztlich auch der "eigenartigen Schwächeerscheinungen" i.S. des originären Konzepts der Dementia praecox. Das klassische defektöse Grundsyndrom schließt alle negativen Symptome wie Aufmerksamkeitsdefizit, Sprachverarmung, Affektverflachung, Einbußen an Antrieb und Energie, Anhedonie, etc. mit ein.

Die Assoziationsauflockerung, sozusagen der Definitionskern, fällt jedoch in die Kategorie der Positivsymptomatik. Unter ätiopathogenetischem Aspekt räumen ANDREASEN und auch CROW dem TypI- bzw. TypII-Syndrom jeweilige Eigenständigkeit ein (ANDREASEN 1982, 1984a, 1984b, ANDREASEN et al. 1990, 1991; CROW 1980a, 1980b, 1982). Auf der Basis einer Faktorenanalyse erkannte man, dass die beiden Extremformen die Enden eines Kontinuums besetzen. Die Behauptung, dass die Symptome der Schizophrenie auf einen einzigen bipolaren Faktor zurückgeführt werden könnten, wurde später revidiert (z. B. ARNDT et al. 1991) und die TypI- /TypII- Dichotomie durch ein Drei- bzw. Vierfaktorenmodell (KULHARA et al. 1989, KAY 1991, 1992; KAY und SEVY 1990, PERALTA et al. 1992) ersetzt. LEPINE et al. (1989), BELL et al. (1994), KAWASAKI et al. (1994), LINDENMAYER et al. (1994b) beschrieben ein Fünfkomponenten-Modell, das von EGGERS et al. (1996) und KLAPAL et al. (1998) für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie aufgegriffen wurde. BELL et al. (1992, 1993) wiesen anhand der Skalen erhobenen Befunden hohe Schwellenwertfehler nach, die den Skalen immanent sein sollen. So sei die Verwendung der Begriffe positiv/negativ atheoretischer, rein deskriptiver Natur, da keine theoriebasierte Regel für die Klassifikation der Schizophreniesymptome als entweder positiv oder negativ existiere. Die Schwierigkeit, manche Symptome, wie z.B. Denk- und Sprachstörungen und katatonie Symptome einer der beiden Skalen zuzuordnen, gebe Aufschluß über die Ambiguität der Negativ-/Positivklassifikation.

So zeigten auch Längsstudien, dass der Verlauf schizophrener Psychosen eher durch eine Fluktuation als das Vorherrschen ausschließlich eines Typs geprägt ist, sodass die Dichotomisierung nicht gerechtfertigt scheint (FENTON und McGLASHAN 1991, 1992, CARPENTER und STRAUSS 1991, ADDINGTON und ADDINGTON 1991, MARNEROS 1992, MARNEROS und ANDREASEN 1991, MARNEROS et al. 1991a-c).

2.2.5 Das Konzept der Basisstörungen

Schon in der traditionellen Psychiatrie galt den allerersten Krankheitsanzeichen unabhängig von der weiteren Verlaufsproblematik ein besonderes Interesse. Schon KRAEPELIN hatte 1909 mit seiner Beobachtung, dass "regelmäßig kleine Veränderungen im Gefühlsleben die ersten, - bisweilen wochen-, monate-, selbst jahrelang die einzigen - Anzeichen einer herannahenden Geisteskrankheit zu bilden pflegen", auf die Bedeutung des Frühverlaufs hingewiesen. Bereits im Jahre 1932 hatte MAYER-GROSS betont, dass der Erkrankungsbeginn "insbesondere klare Einblicke in die Symptomatologie zu gewähren vermag und so geeignet ist, die Ordnung und das Verständnis des voll ausgebildeten Krankheitsbildes zu erleichtern." Er beobachtete über lange Zeit sich hinziehende Vorstadien, die jedoch der Selbstwahrnehmung noch zugänglich waren und somit aufschlußreiche Einblicke in die Symptomatologie gewährten. Er unterschied uncharakteristische Vorboten oder Prodrome – körperlich-vegetative Erscheinungen und affektive, scheinbar psychopathische, depressive und psychasthenische Syndrome – von "kennzeichnenden Vorstadien" mit Denk- und Aktivitätsstörungen und Störungen der Sympathiegefühle. Die weitere Entwicklung beschreibt er als Aufeinanderfolge von "völlig uncharakteristischen", "diagnostisch neutralen Störungen" (den Stufe-1-Basisstadien entsprechend), ohne "scharfe Grenzen" übergehend in "leidlich kennzeichnende Symptome" (den Stufe-2-Basisstadien entsprechend) bis hin zu den typisch schizophrenen Symptomen. Mit diesen Beobachtungen wurde ein elementarer Bruch vollzogen mit der Doktrin der radikalen Heterogenität der Schizophrenien.

Anhand der phänomenologischen Untersuchungsmethode unter Einbeziehung der subjektiven Erlebnisdimensionen kristallisierte sich bei HUBER (1957, 1966) das Konzept der Basisstörungen heraus, die er später durch die Definition der Vorläufersyndrome (Vorpostensyndrome und Syndrome) ergänzte. Als Basisstörungen bezeichnet er die „leichteren, weitgehend im Subjektiven verbleibenden Ausprägungsformen der defizitären Komponente.“ Er rückt sie in die Nähe von Erlebnissymptomen und damit auch der produktiven Phänomene ersten Ranges. Darüber hinaus erhalten sie die zusätzliche Qualifikation „substratnah“, was die pathogenetische Koppelung der „defizitären Symptome“ mit Beschwerdecharakter an ein hypostasiertes somatisches cerebrales Substrat“ zum Ausdruck bringen soll. Die Frage nach dem Verhältnis zwischen defizitärer und produktiver Symptomatik

beantwortet die Basisstörungskonzeption dahingehend, dass sie die produktiv-psychotischen „Überbauungsepisoden“ als „nicht unmittelbar morbogene“ sondern i.S. einer „psychisch reaktiven Ableitung“ als indirekte Folge des Verlusts von Gewohnheitshierarchien begreift. Dieser Verarbeitungsprozeß setzt sich aus zwei Komponenten zusammen, zum einen der „Amalgamierung der Basissymptome“ mit der „anthropologischen Matrix“ im Sinne von WEITBRECHT (1971), zum andern der Konkretisierung der psychotischen Erlebnisformen.

Das Konzept der Basisstörungen wurde auch von SÜLLWOLD (1971, 1977, 1983) aufgegriffen und weiterentwickelt. (SÜLLWOLD und HUBER 1986)

Die zentrale Aussage der Basisstörungstheorie: „Es gibt einen phänomenologisch fließenden Übergang“ - ausgehend von uncharakteristischen Beschwerden über relativ charakteristische Basissymptome bis hin zu schizophrenietypischen Endphänomenen - diente KLOSTERKÖTTER (1985, 1988) als Ausgangspunkt für die Entwicklung prägnanztypischer Übergangsreihenzusammenhänge. Er unterschied drei Phasen „schizophrenen Erlebniswandels mit jeweils unterschiedlichen Generierungsfaktoren“. Die erste sog. Irritationsphase ist geprägt von einem „Zuwachs an qualitativer Beschwerde-eigenartigkeit“ und einer „Zunahme der Affektspannung“. Zugrundeliegend werden Basisstörungen der Informationsverarbeitung angenommen als Ausdruck der Steigerung der neurophysiologisch und neurobiochemisch definierbaren „Prozeßaktivität“. Diese erste Phase der schizophrenen Vulnerabilität kann klinisch imponieren als Vorpostensyndrom, juvenil-asthenischer Versagenszustand oder eine schizotypische Persönlichkeitsstörung. Für den Übergang in die zweite produktiv-psychotische sog. Externalisierungsphase ist ein zusätzlicher situativer Stressor maßgeblich. Als Generierungsfaktor wird außer einer weiteren Steigerung der Prozeßaktivität die sog. regressive Amalgamierung postuliert. In der „Reaktualisierung eines phylo- und ontogenetisch älteren Bezugssystemsubstituts“ wird ein Anpassungsvorgang gesehen, der autoregulatorisch die immer unerträglicher gewordene Komplexitäts- und Spannungserhöhung senkt.“ In der letzten, sog. Konkretisierungsphase, die unter dem Zeichen von „Enträtselungsbemühungen“ steht, gelangen die Erstrangsymptome zur vollen Ausprägung. Auf dem Wege der „individuell-reaktiven Amalgamierung“ - wie in der zweiten Phase zu verstehen als Verschmelzungsvorgang der basalen Wahrnehmungseindrücke, diesmal mit Elementen des eigenen Informationsrepertoires - vollzieht sich ein Bewältigungsvorgang.

In Beantwortung der SÜLLWOLD'schen Frage: „Was haben Basisstörungen mit der Psychopathologie der Schizophrenie zu tun?“, beschreibt KLOSTERKÖTTER (1988) mit dem Entwurf der Übergangsreihen den Weg vom „Minus“ zum psychotischen „Aliter“ als fließenden Übergang und steht damit im Gegensatz zu dem dichotomisierenden Ansatz ANDREASEN's.

Das Konzept der Plus-/Minus-Symptomatik findet auch Anwendung bei hirnorganischen Psychosyndromen, Persönlichkeitsstörungen, depressiven Syndromen und bei Neurosen (ANGST et al. 1989).

Negativsymptomatik ist häufig prägendes Kriterium der Prodromalphase einer Psychose (CONRAD 1958), Begleitphänomen in der Akutphase, Ausdruck affektiver Nachschwankungen im Anschluß an eine akute Episode (MAYER-GROSS 1920)) sowie Charakteristikum eines postremissiven Erschöpfungs-Syndroms (HEINRICH 1967).

Die Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (GROSS et al. 1987) befindet sich im Anhang. (Anhang 5)

2.2.6 Klassifikation nach LEONHARD

Auf der Basis jahrzehntelanger akribischer Analyse komplexer psychopathologischer Symptomkonstellationen anhand von ca. 1.500 Einzelkasuistiken gelangte Karl LEONHARD (1986) zu seinem Entwurf einer differenzierten Diagnostik endogener Psychosen. Mit seinem Werk "Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie" (1986) trat er damals maßgeblichen Hypothesen entgegen, wonach eine einheitliche Ätiologie hinter einer - auf einer vermeintlichen Einheit der Diagnosen - reduzierten Vielfalt der Symptomatik gesucht wurde. In Analogie zum Fachgebiet der Neurologie, auf dem die Zahl eindeutig gegeneinander abgrenzbarer sog. Systemerkrankungen expansiv angestiegen war, wurde LEONHARD (1986) von der Hypothese geleitet, die Schizophrenien ließen sich ebenfalls Systemkrankheiten zuordnen. So wie das Nervensystem aus einzelnen Funktionseinheiten bestehe, sei auch die menschliche Psyche als ein Zusammenspiel solcher Funktionseinheiten des Nervensystems als Organisation von "Zellverbänden mit zugehörigen Nervenfasern" zu begreifen. Der Begriff "systematisch" soll insofern auf Hirnsysteme hinweisen; der Krankheitsvorgang ist primär in dem betreffenden System zu suchen. Das Nervensystem erkrankte "nicht in einer wahllosen Mischung von einzelnen Symptomen, sondern in strengen Syndromen, d.h. in strengen Symptomverbänden".

Die Abgrenzung der Einzelformen ergibt sich durch empirische Feststellungen fester Symptomverbände, und nur dies sei die *Conditio sine qua non* der Diagnosestellung. Auf dieser wiederum basierten relevante Erkenntnisse in Bezug auf die Ätiologie einerseits und zuverlässige Aussagen in Bezug auf die Prognose andererseits. "Bei einer differenzierten Diagnostik erhält man zugleich mit der Diagnose eine Prognose". Das Resultat des Ansatzes besteht in einer Unterteilung in fünf Gruppen: 1. Monopolare phasische Psychosen, 2. Manisch depressive Krankheiten, 3. Zycloide Psychosen, 4. Unsystematische Schizophrenien, 5. Systematische Schizophrenien.

Für unsere Untersuchungen relevant sind die beiden letztgenannten Formen. Beide haben in ihrem Wesen nichts miteinander zu tun. Nicht nur das Symptombild, sondern auch der Verlauf ist bei beiden ganz verschieden. Die systematischen Formen verlaufen schleichend progredient, die unsystematischen dagegen größtenteils remittierend oder sogar klar periodisch. Während Remissionen zum Krankheitsbild der unsystematischen Schizophrenien regelrecht gehören, fordert die Remission einer systematischen Form die Überprüfung der Diagnose. Die systematische Schizophrenie zeichnet sich aus durch unaufhaltbares, therapeutisch nicht zu beeinflussendes Fortschreiten. Die systematischen Schizophrenien gehören zu den schwersten Psychosen. Gleichzeitig weisen sie eine besonders geringe Belastung familiärer Erkrankungen auf. Bei den unsystematischen ließ sich eine hohe genetische Belastung feststellen: Für die periodische Katatonie wurde ein dominanter Erbgang, die affektvolle Paraphrenie ein rezessiver und für die Kataphasie ein eher dominanter Erbgang angenommen. Der Erkrankungsbeginn lag bei den systematischen Formen im Durchschnitt früher als bei den unsystematischen. Darüber hinaus findet sich bei eineiigen, an Schizophrenie erkrankten Zwillingen nur die unsystematische Form. Es ließ sich kein einziger eineiiger Zwilling mit einer systematischen Erkrankung diagnostizieren. Dagegen fanden sich alle frühkindlichen Schizophrenie-Syndrome in der Untergruppe der systematischen Formen. Durch weitere Differenzierung gelangte LEONHARD (1986) zu einer Unterteilung der beiden Hauptgruppen. (*Anhang 6*)

Zusammenfassend sei der Ductus des LEONHARDschen Forschungsansatzes wie folgt beschrieben:

Anhand deskriptiver Analyse auf der Ebene beobachtbarer Phänomene lassen sich empirisch ermittelte, immer wieder zeitgleich auftretende Symptomkonstellationen zusammenfassen. Geleitet von der Annahme, dass gleichen Erscheinungsformen auch gleiche Ursachen - bzw. gleichen Phänotypen auch gleiche Genotypen zuzuordnen

seien, postuliert er jeweils gleiche Systemverbände des Nervensystems als ätiologisch zugrundeliegende organisch-einheitliche Korrelate als Dispositionsfaktoren. Aus den Syndromen leitet er die Trias: - einheitliche Diagnose - einheitliche Ätiologie - einheitliche Prognose - mit eindeutiger wechselseitiger Korrespondenz ab.

Ausgehend von der Feststellung, dass die erbliche Belastung bei den systematischen Formen im Vergleich zu den unsystematischen von untergeordneter Bedeutung ist, kommt er zu einer Differenzierung seines ätiologischen Konzeptes. Die Existenz latenter Formen des gleichen Syndroms bei Patientenangehörigen veranlasst LEONHARD (1986) zu der Annahme, dass für die Manifestation der Krankheit als solcher exogene - für die jeweils spezifische Ausgestaltung der Symptomatik jedoch endogene Ursachen verantwortlich seien. "Die endogene Schwäche eines Systems führt an sich nicht zur Krankheit, bestimmt aber den Angriffspunkt für die exogene Schädigung". Der äußeren Ursache kommt hiermit eine pathogenetische, der endogenen Disposition eine pathoplastische Rolle zu. Die Berücksichtigung psychosozialer Auslösefaktoren stellt die These der Schizophrenien als Gehirnkrankheit nicht in Frage. Bei angenommener Wechselwirkung der Entwicklung der Gehirnsysteme mit der äußeren Umgebung stellen die Begriffe psychosozial und organisch keine Gegensätze dar. Als wesentlichen Faktor erhöhten Erkrankungsrisikos findet er einen Mangel an Kommunikation.

Abschließend hervorzuheben ist, dass LEONHARD (1986) zumindest in den Bereichen der Katatonien und Hebephrenien antagonistische Zustandsbilder beschrieb, die gegensätzliche Pole auf der Verhaltensskala betreffen, wie z.B. erregte und gehemmte Katatonie, läppische und dysphorisch gereizte Hebephrenie. Hier findet sich möglicherweise ein Anknüpfungspunkt an die Unterteilung in Plus- und Minus-Symptome. Bezüglich der Prognose vertritt LEONHARD (1986) die These: Wenn die vermeintlichen Schizophrenien in einem Drittel der Fälle ausheilen, so seien dies die zycloiden Psychosen, wenn sie in einem weiteren Drittel mit geringen Ausfällen enden, so seien hier die unsystematischen Schizophrenien enthalten, wenn sie in einem letzten Drittel zu einem schweren Defekt führen, so seien das v.a. die systematischen Schizophrenien. KRAEPELIN (1919, 1920) habe aufgrund richtiger Diagnose die richtige Prognose gestellt. BLEULER (1972) und SCHNEIDER (1950, 1957) dagegen erzielten nur aufgrund der fehlenden Trennung zwischen zycloiden Psychosen und Schizophrenien so günstige prognostische Ergebnisse.

2.2.7 Verlaufsklassifikation nach HARDING

Unter dem Hauptaspekt des Verlaufs in seinen unterschiedlichen Determinanten versucht HARDING (1988) zu einer Verlaufsklassifizierung zu gelangen, anhand derer sich auch prognostische Aussagen in Bezug auf das spätere Outcome-Level ableiten lassen. Anhand einer von BLEULER (1972) vorgenommenen, von CIOMPI und MÜLLER (1976) thematisierten Verlaufskategorisierung mit den Variablen Beginn (akut versus schleichend), Verlauf (chronisch versus episodisch), Ausgang (Remission versus Defekt) analysiert HARDING (1988) in einer international multizentrisch vergleichenden Darstellung die Ergebnisse verschiedener Verlaufsuntersuchungen in der Schweiz, Deutschland und den USA (s. 2.3 Verlaufsuntersuchungen).

Das von HARDING (1988) dargestellte graphische Schema zur Verlaufstypisierung des Schizophrenieprozesses unter den Aspekten des Beginns, Verlaufs und Ausgangs (Tabelle 2.2) ermöglicht die Zuordnung zu acht verschiedenen Verlaufstypen. Ein akuter (bzw. protrahierter) Beginn kann übergehen in einen chronischen (bzw. episodischen) Verlauf mit anschließender Remission (bzw. Residualphase).

Verlaufsklassifikation nach HARDING²

	Onset	Course Type	End State
1.	Acute	Undulating	Recovery or mild impairment
2.	Chronic	Simple	Moderate or severe impairment
3.	Acute	Undulating	Moderate or severe impairment
4.	Chronic	Simple	Recovery or mild impairment
5.	Chronic	Undulating	Recovery or mild impairment
6.	Acute	Simple	Moderate or severe impairment
7.	Chronic	Undulating	Moderate or severe impairment
8.	Acute	Simple	Recovery or mild impairment

Tab. 2.2: Anhand der Variablen Beginn (akut versus schleichend), Verlauf (chronisch versus episodisch), Ausgang bzw. psychosoziales Funktionsniveau (Remission oder leichte Beeinträchtigung versus mittelmäßige oder schwere Beeinträchtigung) definiert HARDING acht verschiedene Verlaufstypen.

² nach HARDING 1988

2.3 Verlaufsuntersuchungen

unter dem Aspekt der Verlaufstypen und Verlaufsprädiktoren sowie der Plus-/Minussymptomatik

2.3.1 für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie

Aus der Vielzahl der Verlaufsuntersuchungen im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie, die im einzelnen nicht weiter beschrieben werden können, seien zur **Übersicht** in der *Tabelle 2.3* einige der Studien zusammenfassend dargestellt, deren Beobachtungszeitraum zumindest ein Jahrzehnt umfasste.³

Referenzen aus JOHNSTONE 1991	Anzahl der Fälle	Dauer der follow-up- Studien (in Jahren)	Remission (%)	Verbesserung (%)	keine Verbesserung (%)
Mayer-Gross (1932)	294	16	30	8	62
Rennie (1939)	222	20	27	13	60
Muller (1951)	194	17	16	17	
Errera (1957)	54	16	26	26	48
Holmboe und Astrup (1957)	225	12	29	29	42
Eitinger et al. (1958)	154	11	12	22	66
Ey (1958)	120	15	45	20	35
Johansen (1958)	98	14	2	35	63
Astrup et al. (1963)	435	12	15	17	68
Faergeman (1963)	85	17	52	22	26
Retterstøl (1966)	126	16	41	16	43
Vaillant und Funkenstein (1966)	61	11	26	10	64
Achté (1967)	76	15	35	15	50
Noreik et al. (1967)	219	22	16	38	46
Beck (1968)	84	30	7	10	83
Stephens (1970)	143	12	24	46	30
Shimazono (1974)	110	13.5	29	37	35
Huber et al. (1975)	502	22	22	43	35
Roff (1975)	125	22	43	39	18
Tsuang und Winokur (1975)	139	35	10	35	47
Bland et al. (1976)	88	11	51	25	17
Ciompi (1980)	269	37	20	42	38

Tab. 2.3: Übersicht über Follow-up-Studien mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren: Einschätzung des Verlaufs anhand der Kriterien 'Remission', 'Verbesserung', 'keine Verbesserung'.

³modifiziert nach MÖLLER und von ZERSEN 1995

Auffallend ist die starke Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der einen Gruppe, die einen relativ hohen Prozentsatz günstiger Verläufe beschreibt (z.B. HOLMBOE und ASTRUP 1957, BROWN et al. 1966, HENISZ 1966, ACHTÉ 1967, AFFLECK et al. 1976, BLAND et al. 1976, LO und LO 1977), gegenüber denjenigen, bei denen ein hoher Patientenanteil durch ein ungünstiges Ausgangsniveau gekennzeichnet ist (z.B. JOHANSEN 1958, ASTRUP und NOREIK 1966). Die zuletzt erwähnten Autoren hatten die Diagnosegruppe 'schizophreniforme Psychose' und 'reaktive Psychose' streng getrennt von der Schizophrenie. Ebenso wie hier wird auch in der Übersichtsarbeit von STEPHENS (1970) deutlich, dass bei Zugrundelegung eines Schizophreniebegriffes im engeren Sinne 60% der Patienten einen ungünstigen Verlauf aufweisen. Demgegenüber konnten jüngere Untersuchungsergebnisse einen höheren Anteil günstiger Verläufe ermitteln. In der 5-Jahres-follow-up-Studie der Washington-Gruppe innerhalb der INTERNATIONAL PILOT STUDY of SCHIZOPHRENIA (IPSS) zeigten 60% der Patienten ein gutes oder sehr gutes Ausgangsniveau (HAWK et al. 1975). Ähnlich ließ sich in der Londoner Gruppe der IPSS ein Anteil von 49% mit einem niedrigen Belastungsgrad an Symptomen und 42% mit einem guten sozialen Anpassungsgrad ermitteln (PRUDO und BLUM 1987). Fasst man die Ergebnisse anderer Studien (WATT et al. 1983, MÖLLER und von ZERSSEN 1986, SCHUBART et al. 1986, SARTORIUS et al. 1987, LEFF et al. 1991, SCOTTISH SCHIZOPHRENIA RESEARCH GROUP 1992) zusammen, so lassen sich 50% der Erkrankten durch ein ungünstiges Ausgangsniveau sowohl hinsichtlich der Psychopathologie als auch der sozialen Anpassung charakterisieren. Andere Studien (MÖLLER et al. 1981, BIEHL et al. 1988) konnten durch die Erhebung eines psychopathologischen Befundes zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines 5-Jahres-Untersuchungszeitraumes detaillierte Aussagen bezüglich des Verlaufs gewinnen. Ein hoher Beeinträchtigungsgrad des sozialen Funktionsniveaus wurde in mehreren Studien dokumentiert (STRAUSS und CARPENTER 1972, WHO 1979, MÖLLER und von ZERSSEN 1986, SCHUBART et al. 1986, SARTORIUS et al. 1987, LEFF et al. 1991).

Die Darstellung der Ergebnisse verdeutlicht einerseits das Problem unterschiedlicher Diagnose- und Outcome-Kriterien, was die Vergleichbarkeit erschwert oder verunmöglicht. Außerdem ist bemerkenswert, dass die jüngeren Studien, die neben dem Aspekt der Psychopathologie die Dimension psychosozialer Anpassung berücksichtigen und ein differenzierteres Instrumentarium zur Erfassung des

psychosozialen Funktionsniveaus zugrundelegen, ein Gegengewicht darstellen zu den fast euphorisch klingenden Erkenntnissen weiter zurückliegender Langzeitstudien (BLEULER 1972, BLEULER et al. 1976, CIOMPI und MÜLLER 1976, HARDING 1988).

Diese (s.u.) knüpfen in ihrem Design teilweise an bereits frühere an (STRÖMGREN 1961, STEPHENS 1970, BACHRACH 1976, SHAPIRO und SHADER 1979, HARDING et al. 1987a-d). All diesen Untersuchungen gemeinsam ist das Ergebnis, dass eine wesentlich kleinere Gruppe als erwartet einem sich kontinuierlich verschlechternden Verlaufstyp zuzuordnen ist. Auffallend war die große Heterogenität. Außerdem konnten immens viele Faktoren identifiziert werden, die Vorurteilen Vorschub leisten und zu psychosozialen Artefakten führen. Das Dogma eines obligatorischen defizitären Langzeitverlaufes musste ebenfalls durch Studien in aller Welt (TSUANG et al. 1979 in USA, STERNBERG in Moskau 1981, MARINOW 1981 in Bulgarien, WATT et al. 1983 in England, OGAVA et al. 1987 in Japan) in Frage gestellt werden. Einen positiven Effekt auf den Rehabilitationsprozeß hatte u.a. WINGs (1964) Gruppe in England nachgewiesen. Die Schlußfolgerung aus diesen Untersuchungsergebnissen bestand darin, die chronischen Zustandsbilder nicht mehr, wie ursprünglich angenommen, als das Kernstück der schizophrenen Erkrankung, sondern vielmehr als mögliche Konsequenz im Verlauf, eventuell als psychosoziales Artefakt zu verstehen, als Interaktion einer vorbestehenden Vulnerabilität mit mehreren ungünstigen Faktoren. ZUBIN und SPRING (1977) unterstützen diese Hypothese mit ihrer Annahme, dass der eigentliche Kern der Schizophrenieerkrankung die Komponente Vulnerabilität sei, möglicherweise ein Defekt innerhalb der Informationsverarbeitungsprozesse (CIOMPI 1988). Ausgehend von der Beobachtung, dass kognitive Basisdefizienzen bereits während der Vorläufersyndrome zu beobachten sind, meint HUBER (HUBER et al. 1979), dass kognitive Defizite nicht als "soziale Artefakte" bzw. sekundäre soziale Behinderungen zu verstehen sind. Sie gehören vielmehr zum Kernstück der Schizophrenie. Im Gegensatz zur Auffassung anderer Autoren stellt HUBER (HUBER et al. 1979) die These auf, dass postpsychotische Basisstadien maximal bis zu drei Jahren rückbildungsfähig sind. Zu den zahlreichen Ergebnissen der Verlaufsstudien im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie sei zusätzlich auf die Übersichtsarbeiten von ANGST (1988) und McGLASHAN (1988) hingewiesen.

Im Folgenden seien einige Langzeitstudien ausführlicher dargestellt.

Darstellung der Langzeitstudien von BLEULER, CIOMPI / MÜLLER, HUBER⁴ und HARDING

Vor dem Hintergrund eines Schizophrenieverständnisses, das geprägt war von einem endogenen unbeeinflussbaren Verlauf mit einseitiger Tendenz in Richtung einer schweren Chronizität entsprechend genetisch fixierter Gesetze wurden Anfang der 60er Jahre die drei wichtigen europäischen Langzeitstudien durchgeführt, in Zürich, Lausanne und Bonn. Trotz differenten methodologischen Vorgehens stimmten die Hauptergebnisse in überraschender Weise überein. Aufgrund des revolutionären Ergebnisses lediglich 14 bis 24 % schwerer chronischer Verläufe musste die oben erwähnte Hypothese revidiert werden.

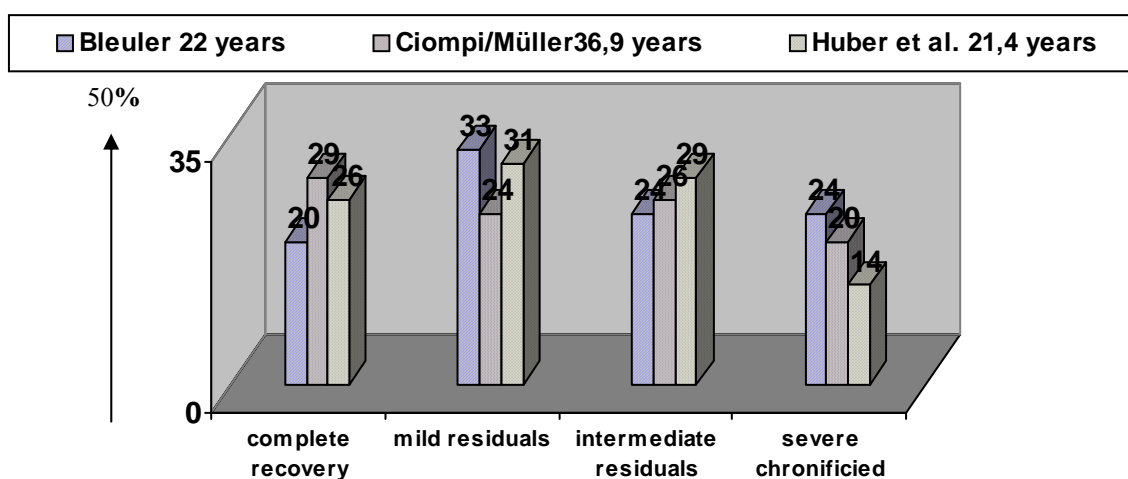


Abb. 2.1: Synopsis der Ergebnisse der Langzeitstudien (long-term outcome 'end states') in Zürich (BLEULER), Lausanne (CIOMPI) und Bonn (HUBER) mit einer Katamnosedauer von 22, 36,9 und 21,4 Jahren - prozentuale Verteilung der einzelnen Endstadien

(complete recovery = vollständige Remission, mild residuals = unvollständige Remission, intermediate residuals = mittelmäßiges Residualniveau, severe chronified = schwer chronifiziertes Residualniveau)

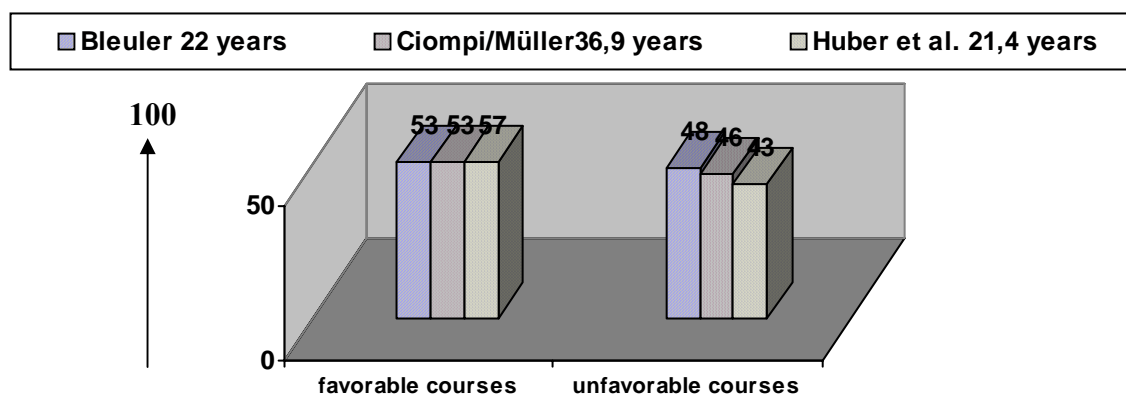


Abb. 2.2: Synopsis der Langzeitstudien (long-term outcome - 'end states') - prozentuale Verteilung günstiger (favorable) und ungünstiger Verläufe (unfavorable courses) in Zürich (BLEULER), Lausanne (CIOMPI) und Bonn (HUBER) (favorable courses = günstige Verläufe, unfavorable courses = ungünstige Verläufe)

⁴ nach CIOMPI 1988

Burghölzli-Studie, Zürich (1972)

In einer prospektiven Studie untersuchte M. BLEULER (1972) über 23 Jahre lang 208 Patienten innerhalb eines Gesamtkollektivs von 653 Probanden, die 1942/43 ins Burghölzli-Hospital eingewiesen worden waren. Diagnostisch erfüllten sie die Kriterien der BLEULERSchen Schizophreniedefinition "Persönlichkeitsstörungen von psychotischem Ausmaß", Erschütterung der Gesamtpersönlichkeit durch vielfältige Kombinationen sog. "primärer" Störungen des Denkens und Fühlens, Autismus, Ambivalenz, Kontaktverlust oder Depersonalisations- oder Derealisationserlebnisse. Wenn sog. "Sekundär-Symptome" Wahnvorstellungen, Halluzinationen, hebephren-läppisches Verhalten, kindische oder katatone psychomotorische Erregungen dazukamen, wurde eine Subtypisierung in eine paranoide, hebephrene oder katatone Form vorgenommen. 46 % der Gesamtstichprobe wies höchstens geringe Defizite des psychosozialen Funktionsniveaus auf. Aus der Gruppe der Ersteingewiesenen galten 59 % als in ihrem Sozialverhalten nicht wesentlich beeinträchtigt.

Lausanne-Studie (1976)

Aus einer Gesamtkohorte von 1.642 Patienten untersuchten CIOMPI und MÜLLER (1976) 289 (=18%) an Schizophrenie erkrankte Patienten. Der Ersterkrankungszeitpunkt lag vor dem 65. Lebensjahr, das Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung (1963) betrug höchstens 65 Jahre. Die Patienten waren zu Beginn des Jahrhunderts nach den Kriterien KRAEPELINS diagnostiziert, später anhand des BLEULERSchen Konzeptes und schließlich nach dem engergefaßten diagnostischen System M. BLEULERS erneut klassifiziert worden. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 75,2 - das der Frauen 75,8 Jahre, der Katamnesezeitraum umfaßte bis zu 64 -, im Durchschnitt 37 Jahre. Die Untersuchungsmethoden bestanden in einer Querschnitteinschätzung anhand eines semistrukturierten Persönlichkeitsinterviews, dem Studium von Krankengeschichten und den Berichten von Familienmitgliedern, Freunden und Vertretern des Gesundheitssystems. 47 % der Probanden konnten lediglich eine stationäre Behandlung von weniger als einjähriger Dauer aufweisen. Ein Viertel der Kohortenmitglieder (23 %) war über einen Zeitraum von 20 Jahren hospitalisiert. Daraus zogen CIOMPI und MÜLLER (1976) den Schluß, dass die große Mehrzahl der Erkrankten dazu in der Lage war, ein Leben außerhalb der Kliniksstrukturen zu verbringen. Phasische Verläufe wurden in ca. 50 % der Fälle beobachtet. 27 % konnten als remittiert eingestuft werden bezüglich des Verhaltens,

des Beschäftigungsstatus und des sozialen Funktionsniveaus, 22 % galten als in ihrer Funktion leicht eingeschränkt. So fanden sich insgesamt 49 %, die einen günstigen Verlauf aufwiesen. 24 % wurden der Kategorie "mäßig schwerer" Beeinträchtigung zugeordnet, 18 % galten als "schwer funktionsbeeinträchtigt". Bei 9 % war der sog. Endzustand nicht sicher zu beschreiben.

Bonn-Studie (1979)

In seiner sozialpsychiatrischen Untersuchung des Langzeitverlaufs an 502 Schizophrenen, die in den Jahren 1945 bis 1959 in Bonn hospitalisiert waren, fanden HUBER et al. (1979) nach durchschnittlicher Verlaufsdauer von 22,4 Jahren einen Anteil von 22,1 % Vollremissionen. Unter den 43,2 % uncharakteristischen Residuen fanden sich Minimalresiduen (11,0 %), leichte reine Residuen (23,5 %), erhebliche reine Residuen (5,8 %) sowie Strukturverformungen ohne Psychose (3 %). Die 34,7 % charakteristischen Residuen unterteilten sich zu 60,6 % in gemischte Residuen, zu 10,8 % in typisch schizophrene Defektpsychosen, zu 4,2 % in chronische reine Psychosen sowie zu 3,2 % in Strukturverformungen mit Psychose. In 37 % ließen sich Prodrome nachweisen, die nach einer Dauer von zwei Monaten mit maximal 35 Jahren kontinuierlich in die psychotische Erstmanifestation übergingen. Die durchschnittliche Verlaufsdauer betrug 3,2 Jahre. Mit einer durchschnittlichen Dauer von 10,2 Jahren (mit einer Spannbreite von ein bis 37 Jahren) gingen den Prodromen in 15 % der Fälle Vorpostensyndrome voraus. Auch ohne Prodrome konnten sie der akuten Exazerbation einer Schizophrenie vorausgehen. Durch Kombination von "Verlaufsweise" und "psychopathologischem Ausgang" kristallisierten sich empirisch 73 Verlaufstypen heraus, die auf 12 Typen reduziert wurden. Sie wurden nach der sozialen Heilungsrate geordnet. So ließen sich unter dem Aspekt der Prognose vier Gruppen definieren. Als prognostisch günstig galten die Verlaufstypen I und II, während überwiegend bei Frauen die relativ günstigen Verlaufstypen III bis VI gefunden wurden. Überwiegend bei Männern wiederum fanden sich die relativ ungünstigen Verlaufstypen (VII bis X), während die Verlaufstypen X bis XII die ungünstigen Verlaufsformen repräsentierten. Die einzelnen Typen fanden sich zu jeweils 25 %. 56 % der Schizophreniepatienten galten nach jahrzehntelangem Verlauf als sozial geheilt, d.h. sie waren auf früherem Niveau (38 %) oder unterhalb des früheren Niveaus (18 %) voll erwerbstätig, obwohl es nur in 13 % der Behandlungsfälle zu Rehabilitationsmaßnahmen außerhalb der Klinik kam. Begrenzt

erwerbstätig waren 19,4 %, erwerbsunfähig 16,6 %, völlig arbeitsunfähig 7,8 %. Diese Gruppe (43,8 %) galt als sozial nicht geheilt. Unter Anwendung eines engeren Begriffs der sozialen Heilung, d.h. im Sinne einer uneingeschränkten Erwerbstätigkeit auf dem Erwartungsniveau fielen nur noch 38,6 % in diese Rubrik. 13 % der Patienten zeigten einen sozialen Aufstieg im Vergleich zu dem Status vor der Erstexazerbation, die soziale Remission war bei den Frauen mit 60 % besser als bei den Männern mit 51 %. Soziale und psychopathologische Langzeitremission korrelierten hochsignifikant; 97 % der Patienten mit psychopathologischen Vollremissionen waren auf früherem Niveau voll erwerbstätig.

So konnten sich HUBER et al. (1979) hinsichtlich des *Verlaufs* schließlich dem traditionellen Konsens anschließen, dass zwei Drittel der Verläufe wellenförmig (phasenhaft) zur Remission oder schubweise zu meist leichterem Defekt, ein Drittel dagegen einfach geradlinig progredient zu meist stärkeren Defektsyndromen führten. Nach einer durchschnittlichen Verlaufsdauer von 22,4 Jahren waren zwei Drittel entweder vollständig geheilt (22 %) oder nicht mehr erkennbar psychotisch (uncharakteristische Residuen = 43 %). In der Beschreibung der Verlaufstypen als "phasenhaft" oder "schubförmig" bzw. "einfach" sahen HUBER et al. (1979) eine Vereinfachung. Definitiv (mono- und poly-)phasische Verlaufstypen fanden sich in 22 % der Fälle, 15 % der Erkrankungen verliefen zunächst phasenhaft, später schubförmig. Seit Beginn kontinuierlich schubförmig verliefen 33 %, 8 % zunächst in Schüben und später einfach, 13 % von Anfang an geradlinig progredient, wobei nach einiger Zeit die Krankheit nicht weiter fortschritt und sich ein stationärer Zustand ausbildete.

Vermont-Langzeitprojekt (1987)

HARDING et al. (1987b-d) vollendeten eine seit 32 Jahren geführte Studie mit einer Katamnesedauer von 22 bis 59 Jahren, in der 269 Patienten erfasst wurden. 118 von ihnen erfüllten retrospektiv die Kriterien nach DSM-III-R zum Zeitpunkt der Indexaufnahme in den 50er Jahren.

Die Patienten waren von der Indexaufnahme über die Teilnahme an einem Reha-Programm bis hin zur gesellschaftlichen Reintegration beobachtet worden. In den frühen 80er Jahren fand eine systematische Nachuntersuchung an 95 % der Probanden statt. Von den 118 Patienten lebten 82 (70 %), 28 waren verstorben, für die Beurteilung des Outcomes bis zum Todeszeitpunkt wurden die Angaben von

Verwandten und Betreuern gewertet. Es fanden eine Querschnitts- und Längsschnittseinschätzung anhand zuverlässiger Interviews und klinischer Stellungnahmen statt. Das Outcome-Level wurde geratet anhand von 15 Skalen und Schemata. Nach der STRAUSS-CARPENTER prognostic-Scale (STRAUSS und CARPENTER 1972, 1974) und der STRAUSS-CARPENTER-Levels function of Outcome-Scale (STRAUSS und CARPENTER 1977) wurden 34 % als voll remittiert eingestuft, 34 % galten als deutlich verbessert, so dass bei 68 % von einer signifikanten Verbesserung oder Remission gesprochen werden konnte. Hinsichtlich des Outcome-measures gab es zwischen den DSM-III-Klassifizierten und DSM-I-Diagnostizierten keine Unterschiede. Die Einschätzung des Langzeitverlaufs basierte auf der modifizierten LEIGHTON-Life-Chart (MEYER 1951, LEIGHTON und LEIGHTON 1949) und anderen strukturierten Protokollen (HARDING 1988).

Synopsis der Langzeitstudien unter dem Aspekt des Verlaufstyps

Anhand einer von BLEULER (1972) vorgenommenen, von CIOMPI und MÜLLER (1976) thematisierten Verlaufskategorisierung mit den Variablen Beginn (akut versus schleichend), Verlauf (chronisch versus episodisch), Ausgang (Remission versus Defekt) analysiert HARDING (1988) in einer international multizentrisch vergleichenden Darstellung die Ergebnisse verschiedener Verlaufsuntersuchungen in der Schweiz, Deutschland und den USA. (Tabelle 2.4)

Anhand der sechs Variablen lassen sich acht Typen gegeneinander abgrenzen. Ein akuter (bzw. protrahierter) Beginn kann übergehen in einen chronischen (bzw. episodischen) Verlauf mit anschließender Remission (bzw. Residualphase).

Verlaufsklassifikation nach CIOMPI, BLEULER und HARDING⁵

				CIOMPI	BLEULER	HARDING
	Onset	Course Typ	End State	Lausanne (n=228) %	Burghölzli (n=208) %	Vermont (n=118) %
1.	Acute	Undulating	Recovery or mild	25,4	30-40 25-35	7
2.	Chronic	Simple	Moderate or severe	24,1	10-20	4
3.	Acute	Undulating	Moderate or severe	11,9	5	4
4.	Chronic	Simple	Recovery or mild	10,1	5-10	12
5.	Chronic	Undulating	Recovery or mild	9,6	—	38
6.	Acute	Simple	Moderate or severe	8,3	5-15	3
7.	Chronic	Undulating	Moderate or severe	5,3	—	27
8.	Acute	Simple	Recovery or mild	5,3	5	5

Tab. 2.4: Verlaufskategorisierung anhand der Variablen 'Onset': acute or chronic (Beginn: akut versus schleichend), 'Course Typ': simple or undulating (Verlauf: chronisch bzw. monophasisch versus episodisch), 'Endstate': recovery or mild/moderate or severe (Ausgang: (Teil)Remission versus Residualzustand, entweder mäßig oder schwer)

Bezüglich der zwei hauptsächlich auftretenden Formen der Vermont-Studie Typ 5 (schleichender Beginn/ episodischer Verlauf/ Remission) versus Typ7 (schleichender Beginn/ episodischer Verlauf/ Residuum) wurde eine Vielzahl von Variablen als mögliche signifikante Diskriminationsfaktoren analysiert. Als signifikante Unterscheidungsmerkmale ließen sich lediglich Hospitalisationsdauer und abgeflachter Affekt identifizieren. Der Typ 1 (akut/ phasisch/ remittiert, bzw. minimal beeinträchtigt) - bei CIOMPI und MÜLLER (1976) vertreten von 25 % der Klientel - wird von BLEULER (1972) in zwei Untertypen unterteilt. Bei jeweils akutem Beginn und phasischem Verlauf unterscheidet er den remittierten Anteil (30-40 %) von den leicht beeinträchtigten Patienten (25-35 %). HARDING (1988) und HARDING et al. (1987b-d) dagegen fanden nur einen Anteil von 7 % leichter Funktionseinbußen oder Remissionsfälle. (zur detaillierten Analyse der Ergebnisse der drei Studien s. *Anhang 15*).

⁵ nach HARDING 1988

Zusammenfassung:

Die studien- und länderübergreifenden Ergebnisse zeigten, dass die Schizophrenie bei einer wesentlich kleineren Gruppe als erwartet den charakteristischen Verlauf nimmt. Viele desolaten Zustände stellten sich als Hospitalisationsartefakte dar. Bei den sogenannten Querschnittsuntersuchungen handelt es sich quasi um Forschungsartefakte - jeder willkürlich gesetzte sogenannte Schnitt markiert einen Punkt in einem fortlaufenden Prozeß. In jeder Studie fanden sich Patienten mit einem Shift zu einem guten Outcome-Niveau, obgleich sie viele Jahre das klassische Bild einer chronischen Symptomatik geboten hatten. Ebenso konnten umgekehrte Beobachtungen gemacht werden.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass 96 % der CIOMPI-Kohorte (CIOMPI und MÜLLER 1976) lange vor der Neuroleptika-Ära behandelt wurde, und eine große Anzahl der beobachteten Remissionen nicht auf die Neuroleptikagabe zurückzuführen war. Ähnliches gilt für BLEULERS Klientel (BLEULER 1972) – im Gegensatz zu HUBERs Population (HUBER et al. 1979).

Durch unterschiedliche Eingangskriterien ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse begrenzt. Während die Zielgruppe der Vermonter Studie retrospektiv erfasst wurde und aus schwer beeinträchtigten Langzeitpatienten bestand, setzte sich die BLEULERSche Population (BLEULER 1972) aus Patienten zusammen, deren Aufnahme im Jahre 1942/43 als Indexaufnahme erklärt wurde. CIOMPIs Klientel (CIOMPI und MÜLLER 1976) setzte sich zu 47 % aus Patienten zusammen, die nur eine Krankheitsepisode boten. V.a. wurden unterschiedliche Diagnosekriterien verwandt. Außerdem wurden die Cut-off-Punkte unterschiedlich definiert. Zum Beispiel galt bei HARDING (1988) die Gruppe als leicht beeinträchtigt oder remittiert, die einen GAF-Score > 61 erreichte. BLEULER (1972) und CIOMPI und MÜLLER (1976) sahen hierzu nur volle Erwerbsfähigkeit, ein normales Beschäftigungsverhältnis, normale Kommunikationsstrukturen und unauffälliges Verhalten als Voraussetzungen an. Während BLEULER (1972) und CIOMPI und MÜLLER (1976) von dem "Endstate"-Konzept ausgingen, nach dem die Patienten sich in den letzten fünf Jahren auf einem unveränderten psychopathologischen Niveau befunden haben mussten, - quasi eine Verlaufsd Diagnose zugrunde gelegt wurde - wurde bei HARDING (1988) der Status durch den jeweiligen GAF-Score widerspiegelt. Nach den Vermont-Studies-Life-Charts wiesen weniger als die Hälfte denselben Score zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten während der

fünfjährigen Follow-up-Studie auf. Dies spricht entweder für eine geringere Stabilität des psychopathologischen Zustandsbildes oder aber für feinere Meßinstrumente in der Schweizer Studie.

Köln - Studie

MARNEROS et al. (1991a) konnten in einer Studie an 148 schizophren erkrankten Patienten bei 7 % der Schizophrenieverläufe absolute Symptommfreiheit beobachten. Erschöpfungssyndrome fanden sich in 21 % - in 35 % der Fälle wurde ein apathisch-halluzinatorisches Syndrom registriert. Ein sog. Adynamiedefizit-Syndrom wurde in 20 % der Fälle dokumentiert, der Anteil der chronischen Psychosen betrug 7 %. Schwere Persönlichkeitsstörungen fanden sich in 3 % der Fälle, leichte asthenische Syndrome wurden in 7 % der Erkrankungsfälle beobachtet. In Bezug auf die berufliche Situation fand bei 71 % der Patienten eine Verschlechterung statt. Parallel hierzu zeigten 70 % der Patienten eine Verschlechterung der Position im sozialen Gefüge, d.h. sie fielen in eine andere soziale Klasse. Trotzdem konnte ein hoher Prozentsatz (41 %) der Patienten seine Autarkie behalten, d.h. für sich und die Familienangehörigen selbständig sorgen, ohne das soziale Versorgungsnetz in Anspruch nehmen zu müssen. 30 % erreichten den Status, der gemäß ihrer Herkunftsfamilie sowie ihres Bildungsstatus zu erwarten war. Unter der Schizophrenie-Kategorie im weiteren Sinne, d.h. unter Einbeziehung der schizoaffectiven Psychosen fanden sich 22,1 % Remissionen (im Vergleich zur Bonn-Studie mit 24,5 %), uncharakteristische Residuen in 43,2 % - vergleichbar mit der Prozentzahl von 48,6 in der Studie HUBERs (HUBER et al. 1979).

Als charakteristische Residuen wurden 37,7 bzw. 26,9 % der Patienten beurteilt. Ohne funktionale Einbußen entsprechend des GAF-Scores fanden MARNEROS et al. (1991a) 6,8 % der Patienten, auf der psychopathologischen Ebene konnte man in 6,8 % von einer vollständigen Remission sprechen. 7,4 % der an Schizophrenie Erkrankten zeigten keine Beeinträchtigungen des sozialen Anpassungsniveaus (nach WHO bzw. DAS).

Anhand der GAF-Skala wiesen 6,8 % der Patienten keinerlei Beeinträchtigung auf (Skalenpunkt 91-100), leichte Beeinträchtigungen wurden von 12,1 % der Erkrankten erlebt (Skalenbereich 71-90). Mäßig beeinträchtigt waren 11,5 %, die im Skalenbereich zwischen 51 und 70 lagen. Als schwer beeinträchtigt galten 18,9 % der

untersuchten Population (31 bis 50). Auf der Stufe einer schweren Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus (1 bis 30) mussten 50,7 % registriert werden. Anknüpfend daran (MARNEROS et al. 1991a) wurden sechs unterschiedliche Verlaufstypen definiert, fünf davon konnten auf die Klientel angewandt werden. Am häufigsten (42,6 %) fand sich die Kombination aus fehlender Prodromalphase und chronischer Beeinträchtigung seit Erkrankungsbeginn (Typ V). Mit zweithäufigster Frequenz (28,4 %) fand sich der Typ VI, bestehend aus der Kombination langandauernder Prodromalsymptomatik und permanenten Beeinträchtigungen seit Erkrankungsbeginn. Fehlende Prodromalsymptome und später Beginn einer andauernden Veränderung kennzeichneten den Typ III (14,2 %). Typ IV – mit Prodromalsymptomatik und spät in Erscheinung getretenen funktionalen Einbußen – fand sich in 8,1 %, während Typ I (ausschließlich akute Episoden ohne vorauslaufende oder anhaltende Residual- bzw. Prodromalsymptomatik) nur in 6,8 % der Fälle dokumentiert werden konnte. Insgesamt wurde eine Prodromalsymptomatik in ca. 30 % der Fälle beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten (50 bis 75 %) litt unter psychosozialen Konsequenzen im Langzeitverlauf, wobei permanente Beeinträchtigungen gewöhnlich im ersten oder zweiten Jahr der Erkrankung und selten nach fünf Jahren auftraten.

Ergebnisse einzelner Studien unter dem Aspekt der Verlaufsprädiktoren

In Bezug auf die Frage der **Prädiktorwertigkeit** konnte in allen drei Langzeitstudien (Zürich, Lausanne, Bonn) die positive prädiktive Wertigkeit der Faktoren "stabile praemorbide Persönlichkeitsstruktur" und "soziale Adaptation", "akuter Erkrankungsbeginn", "positive Initialsymptome" und "remittierender Verlauf" bestätigt werden. Es fand sich keine positive Korrelation zwischen einer schweren genetischen Belastung und einem ungünstigen Langzeitverlauf.

In der **Bonner Langzeitstudie** (HUBER et al. 1979) fanden sich folgende Parameter als günstige **Prädiktoren**: Kontaktfähige Primärpersönlichkeit, perakute psychotische Erstmanifestation, psychisch reaktive Auslösung, Mehrfachauslösung, endogen-depressive Züge, Mehrfachbelastungen mit Schizophrenien. Als prognostisch günstige Initialsymptome gelten katatone Hypersymptome, wahnhaftes Personenverkennen, endogen depressive Verstimmungen, Depersonalisation. Dagegen kristallisierten sich als prognostisch ungünstig heraus: Schulversagen und abnorme Primärpersönlichkeit, chronische psychotische Erstmanifestation, hebephrenes Initialsyndrom,

Hirnventrikelveränderungen im CT und als Initialsymptomatik akustische Halluzinationen ersten Ranges. Trendmäßig günstig sind weibliches Geschlecht, weiterführende Schulbildung, Erstmanifestation vor dem 14. Lebensjahr, isolierte Vorpostensyndrome (ohne Prodrome), Auslösung durch Generationsvorgänge und coenästhetische Initialsyndrome. Als trendmäßig ungünstig gelten: "Broken-home" bei Frauen, lange Prodrome (über zwei Jahre) und akustische Halluzinationen zweiten Ranges. Mit kontinuierlich persistierenden Defizienzsyndromen korrelieren nachweisbare Veränderungen an den inneren Liquorräumen. Erkrankungsalter, soziale Schicht der Elternfamilie und der Patienten, Vorhandensein von Sekundärfällen von Schizophrenie haben keinen sicheren Einfluß auf die Langzeitprognose. Es stellte sich dagegen heraus, dass die Langzeitentwicklung bei Patienten mit schizophren erkrankten Familienangehörigen (9,6 %) signifikant günstiger war. Spätschizophrenien stellen sich nur trendmäßig günstiger dar. Die Prognose im Kindesalter ist nicht ungünstiger als die der erwachsenen Schizophrenen. Dagegen ist die Langzeitprognose der vor dem 10. Lebensjahr erkrankten kindlichen Schizophrenien sehr viel ungünstiger.

Außerdem wurde 1976 in einer Studie mit 81 Langzeitpatienten in **Lausanne** (CIOMPI et al. 1979) eine prospektive Einjahresstudie durchgeführt mit dem Ziel, anhand eines Zweiachsenmodells der Rehabilitation – der Wohnformachse und der Arbeitsachse – die Qualität bzw. Tendenz des Langzeitverlaufs festzulegen. Hierbei fanden sich 82 %, die als erfolgreich rehabilitiert auf der Wohnformachse eingestuft wurden, die in die Kategorien "Normal housing", "Semi-sheltered-housing", "Groups-appartement" fielen. 36 % zeigten auf der Arbeitsachse ein als "erfolgreich" eingestuftes Remissionsniveau, sie gingen entweder einer "Normal work" oder einer "Semi-sheltered work" nach. 26 % der Fälle konnten gleichzeitig auf beiden Achsen als positiv eingestuft werden. Die wichtigsten signifikanten **Prädiktoren** für einen positiven Rehabilitationsprozeß waren weder diagnostische Untergruppen noch die Psychopathologie, sondern vielmehr psychosoziale Variablen wie z.B. initial gutes Arbeitsverhalten, positive Erwartungen von seiten der Patienten oder Verwandten und Betreuer, weniger als fünf Jahre Arbeitslosigkeit, eine sichere soziale Kompetenz und Unzufriedenheit mit der Ausgangssituation.

Unter dem Schwerpunkt der **Prädiktorenforschung** fanden **MARNEROS** et al. (1991a) in ihrer Studie an einem Klientel von 148 Schizophrenieerkrankten in Bezug auf anhaltende psychosoziale Funktionseinbußen folgende Prädiktoren: Männliches

Geschlecht, niedrige soziale Klasse der Eltern, niedriges Ausbildungsniveau, geringes praemorbides Selbstbewußtsein bzw. asthenische Persönlichkeit, praemorbide Tendenz zur sozialen Isolation, langandauernde (>als sechs Monate) Prodromalsymptome, (akustische) Halluzinationen. In Bezug auf negative Entwicklungstendenzen innerhalb des Beschäftigungslevels wurde das Merkmal "männliches Geschlecht" als Prädiktor identifiziert. Ebenso galten die Items "männliches Geschlecht" und "praemorbide Tendenzen zu sozialer Isolation" als praedisponierende Faktoren für einen vorzeitigen Ruhestand. Negative Voraussetzungen zur Erreichung des erwarteten sozialen Entwicklungsniveaus bestanden in "männlichem Geschlecht", "praemorbider Tendenz zu sozialer Isolation", "niedrige soziale Klasse der Eltern", "länger als sechs Monate andauernde praepsychotische Episode", "keinerlei heterosexueller Kontakt mehr als sechs Monate vor Krankheitsbeginn", "Erstmanifestation der Erkrankung mit Negativsymptomatik". Praedisponierende Faktoren in Bezug auf die Unfähigkeit zu psychosozialer und gesellschaftlicher Autarkie wurden in den Merkmalen "männliches Geschlecht", "praemorbide Tendenz zu sozialer Isolation", "niedrige Klasse der Eltern", "niedriges Ausbildungsniveau" sowie "praemorbide asthenische Persönlichkeit bzw. niedriges Selbstbewußtsein" gesehen. Trotz intensiver Forschungsbemühungen können nur 8-40 % der Varianz in Bezug auf den Ausgang des Schizophrenieverlaufs prädiziert werden.

In der 2-Jahres-Katamnese der deutschen **multizentrischen ANI-Studie** (MÜLLER et al. 1998) der Universitäten Berlin, Düsseldorf, Göttingen und München an 364 schizophren Erkrankten im Durchschnittsalter von 35 Jahren nach durchschnittlicher Erkrankungsdauer von sieben Jahren wurde die prädiktive Wertigkeit einzelner **Prädiktoren** am Ende der Indexhospitalisierung in Bezug auf den Sozialstatus zum Ende der Untersuchung ermittelt. Das Ausmaß der Beschäftigung sowie der sozialen Kontakte nach Entlassung war maßgeblich für die entsprechenden Kategorien zwei Jahre später. Ein niedrigeres Alter wirkte sich besonders günstig für Sozialkontakte aus. Seltenere und kürzere Hospitalisierungen, eine niedrige neuroleptische Behandlungsdosis sowie günstige psychopathologische - und Funktionsbefunde auf der BPRS- und GAF-Skala wiesen auf günstige soziale Entwicklungsmöglichkeiten, v.a. in Bezug auf die Beschäftigungssituation, hin. Die Anzahl der Rezidive stand mit keinem der Parameter in einem signifikanten Zusammenhang.

Die medikamentöse Behandlungsform (Langzeit-/Intervallmedikation) blieb ohne wesentlichen Einfluß im Zweijahresverlauf. Als Negativ-Prädiktor galt die Psychopathologie, insbesondere die Negativsymptomatik (BPRS-Anergie). Außerdem ergab sich ein Anteil von 60 % Unverheirateter im Vergleich zur Gesamtbevölkerung von 16 %. Der Prozentsatz der Männer belief sich dabei auf 73 %. Zur selbständigen Bestreitung des Lebensunterhaltes war ein Drittel der Erkrankten in der Lage, 22 % waren auf die Versorgung durch Eltern oder Partner angewiesen, 42,8 % bezogen Arbeitslosen-, Krankengeld, Sozialhilfe oder Frührente. Einer halbzeitig bis vollzeitig nützlichen Beschäftigung gingen insgesamt 54 % nach, der Rest war unterhältig tätig bzw. blieb unbeschäftigt. Die Quote Berufstätiger im engeren Sinne betrug 30-40%. Dies Ergebnis lässt sich mit dem Resultat anderer Untersuchungen vergleichen: Hierbei wies BLEULER (1972) in seiner Studie mit 208 Patienten und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 23 bis 35 Jahren eine Berufstätigkeit in 43 bis 53 % der Fälle nach. HUBER et al. (1979) registrierten in 502 Fällen nach durchschnittlicher Krankheitsdauer von 22 Jahren eine Berufstätigkeitsquote von 56 %. SCHUBART et al. (1986, n=70), PIESCHL (1986, n=75), MÜLLER et al. (1986, n=60), MARNEROS et al. (1989a, 1989b, n=97) konnten bei unterschiedlicher Krankheitsdauer den Anteil der Berufstätigen mit 43 bzw. 44 % belegen. Die Untersuchung MUNTANERS et al. (1993) fällt aufgrund der stark abweichenden Erkrankungsdauer (bis zu einem Jahr) mit ihrem Ergebnis der 53 %igen Berufstätigkeit aus dem Rahmen der Vergleichbarkeit. RÖSSLER et al. (1993) wiesen an 552 Patienten nach ca. achtjähriger Erkrankungsdauer einen niedrigen Prozentsatz von 17 % nach, was z.T. auf die Negativselektion ungünstiger Verläufe zurückzuführen ist. Die Ergebnisse HÄFNERs und an der HEIDENs (1984) fallen mit einer Arbeitslosenquote von über 80 % ähnlich negativ aus, MÖLLER et al. (1988) konnten eine 74 %ige Arbeitsunfähigkeit, VOGEL et al. (1989) eine 60 %ige Arbeitsunfähigkeitsquote nachweisen. Trotz negativer Selektion hatte ein Populationsanteil von 34 % bei GMÜR (1987) noch einen Arbeitsplatz inne. Anzumerken bleibt, dass jeweils unterschiedliche Definitionen von Berufstätigkeit zugrundelagen. Die Beobachtung, dass Ergebnisse aus weit zurückliegenden Katamnesezeiträumen in Bezug auf die soziale Integration bzw. die Berufstätigkeit vergleichbar sind mit Ergebnissen der jüngeren Vergangenheit und Jetztzeit, erfordert eine Erklärung. So scheint das höhere Behandlungsniveau durch Neuroleptika und sozialpsychiatrische Maßnahmen in seinem Effekt wieder aufgehoben zu sein durch restriktivere

Bedingungen am Arbeitsplatz, die Rezession des momentanen Arbeitsmarktes sowie höhere Leistungsanforderungen und eine daraus resultierende größere Bedrohtheit des einzelnen Arbeitsplatzes. Nur die uneingeschränkt Belastbaren und Gesunden scheinen diesen Anforderungen und Streßfaktoren gewachsen zu sein. Die jetzige Situation der ANI-Studie-Patienten mit einem Ersterkrankungsalter von knapp 28 Jahren ist heute bei einem Durchschnittsalter von 37 Jahren entscheidend durch Armut und Perspektivlosigkeit geprägt.

REKER und EIKELMANN (1996, 1998) konnten in einer Studie an 83 schizophren erkrankten Patienten (44 Männer und 39 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren an der Universität Münster nach dreijährigem Verlauf eine Quote von 22 % nachweisen, die auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt integriert war, 26 % der Patienten waren in beschützten Arbeitsverhältnissen tätig, 23 % in der Arbeitstherapie. 29 % der Untersuchten waren am Ende der Untersuchung beschäftigungslos. Mehrheitlich erfüllten die Patienten die Kriterien der chronischen psychischen Erkrankung mit mehrfachen und längeren psychiatrischen Hospitalisierungen, außerdem waren alle in einen Prozeß der Arbeitsrehabilitation integriert. Die überwiegende Zahl (81 %) war ledig. Der GAF-Score lag im Mittel bei 55 Skalenpunkten. Es zeigte sich, dass ein früher Beginn systematischer Rehabilitationsbemühungen als ein **Prädiktor** für einen günstigeren Verlauf angesehen werden kann.

HAMBRECHT et al. (1996) setzten sich die Subtypisierung der Schizophrenie in einer Erhebung an 232 Erstepisoden-Patienten bezüglich der Prodromalphase zum Ziel. Die Datenbasis zum **Frühverlauf** war anhand des IRAOS gewonnen worden. Die **prognostische Wertigkeit** der einzelnen Items wurde sowohl in Bezug auf die Symptomatik als auch den Grad der sozialen Behinderung geprüft. Dabei konnten sechs Symptomcluster differenziert werden, die sich im Fünfjahres-Follow-up (n=115) sich jedoch als nur begrenzt prognostisch relevant erwiesen. Items in Bezug auf das Sozialverhalten stellten dagegen zuverlässigere **Prädiktoren** dar, insbesondere in Bezug auf die Negativsymptomatik nach fünf Jahren. Die Chronizität des Beginns, d.h. die Art des ONSETS hatte keine, Alter und Geschlecht nur eine relativ geringe prognostische Bedeutung. Die clusteranalytisch gewonnenen Subtypen besaßen kaum prognostische Relevanz. Damit fehlt ein wesentliches Validitätskriterium. Nicht auszuschließen ist, dass es kleine, spezifische Teilgruppen mit vorhersagbarem Verlauf gibt, z.B. eine allein durch Negativsymptomatik geprägte Unterform.

KICK (1996) hatte unter dem Aspekt der *Prädiktorforschung* an einer Gruppe von 60 ersterkrankten Schizophrenen Variablen der praemorbiden Ausgangskonstellation und des initialen Krankheitsverlaufs in Beziehung gesetzt zu Verlaufsvariablen und psychopathologischen Zielvariablen nach 10 Jahren. Hinsichtlich der Verlaufstypologie ließ sich zeigen, dass praemorbid sozial schlecht angepaßte Patienten eine höhere Rezidivrate aufweisen und signifikant häufiger Behandlung, auch pharmakologische, in Anspruch nehmen mussten als praemorbid gut angepaßte. Die praemorbide soziale Anpassung wie auch eine praemorbid bestehende Persönlichkeitsstörung bestätigten sich somit als wichtigste Praediktoren für die "Stilistik" des Langstreckenverlaufs. Indikatoren der Dynamik des anfänglichen Krankheitsverlaufes treten dagegen in ihrer prognostischen bzw. verlaufs determinierenden Bedeutung in den Hintergrund.

In einem transkulturellen Vergleich (SURGULADZE 1996) wurden 35 ambulante Patienten mit Residualzuständen aus Georgien bzw. der BRD in Bezug auf die Differenzierungsmöglichkeiten verlaufsbeeinflussender Variablen untersucht. Ein gutes Outcome-Level korrelierte mit weiblichem Geschlecht, Krankheitsbeginn nach dem 25. Lebensjahr, Wohnsitz in der Großstadt. Mit günstigem Verlauf verbunden waren einige Persönlichkeitsfaktoren, wie z.B. Ungezwungenheit, Festständigkeit gegenüber Gruppen und bedeutsamen Anderen und Internalität. Die Resultate stimmten im Wesentlichen überein mit bisher vorliegenden Ergebnissen aus anderen Kulturkreisen (JABLENSKY et al. 1992).

2.3.2 Verlaufsuntersuchungen für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie⁶

Übersicht über Verlaufsuntersuchungen

Autor	Erkrankungs- -alter/Jahre	n	Dauer der Katamnese/ Jahre	Verlauf günstig/mittel/ ungünstig (in %)
Schnabel 1921	- 16	51	max. 50	17,8 / 46,5 / 35,7
Carter und Camb 1942	14 -18	47	5-7	21,3 / 8,5 / 70,2
Annesley 1961	7 -18	78	mind. 2	19 / 23 / 58
Masterson 1956	12-18	83	5-19	18 / 14,5 / 67,5
Errera 1957	15-21	54	8-24	26 / 26 / 48
Warren 1965	11-19	23	mind. 6	17,4 / 8,7 / 73,9
Jansson/Alström 1967	15-25	293	11-17	45,4 / 35,3 / 19,3
Pollack et al. 1968	15-19	28	3	7 / 18 / 75
Costello et al. 1968	15-25	29	variabel	23 / 23 / 54
King/Pittmann 1971	17-19	19	6-7	63 / - / 37
Eggers 1973	3-14	57	5-40	19 / 32 / 49
Roff 1974	13-17	33	17-30	39,4 / - / 60,6
Gossett et al. 1977	13-19	14	max. 4	36 / - / 64
Kimura et al. 1978	12-17	23	mind. 3	65,2 / - / 34,8
Weiner 1982			variabel	25 / 25 / 50
Inoue et al. 1986	10-17	19	3	37 / 16 / 47
Krausz 1990	14-18	51	mind. 5	22 / 29 / 49
Werry et al. 1991	7-14	30	4,3 ± 3,2	23 / 13 / 64
Schmidt und Blanz 1992	Ø 16,4	40	9 Monate – 14,4 Jahre	32,5 / 47,5 / 20
Gillberg et al. 1993	13-19	23	11-17	13 / 9 / 78
Krausz und Müller-Thomsen 1993	14-18	61	11-16	31 / 16 / 43
Rosenbaum Asarnow et al. 1994	6-11	18	1-7	33 / - / 67
Schmidt et al. 1995	11-17	97	1-15	42 / 26 / 32
Tepper 1998	Ø 16	101	9,4	20 / 38 / 42

Tab. 2.5: Verlaufstypisierung einzelner Katamnese-Ergebnisse

Die Zusammenstellung der Tabelle birgt methodische Probleme, da die Autoren unterschiedliche Kategorien zur Beschreibung des Ausgangsniveaus verwandten.

⁶ zusammengefasst nach TEPPER (1998) und BRAUN – SCHARM (1992)

Die auch in sich divergenten Bezeichnungen der tabellarischen Aufstellung TEPPERS (1998) habe ich den drei Einteilungskriterien BRAUN-SCHARMS (1992) zugeordnet. Die Aussagekraft ist insofern als Tendenz zu bewerten. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind sehr schwer vergleichbar, da erstens unterschiedliche Diagnosegruppen (schizoaffektive, affektive und schizophrene Störungen) miteinbezogen wurden. Zweitens basiert die Datengewinnung auf unterschiedlichen Erhebungsstrategien und Verlaufskriterien. KRAUSZ (1990), KRAUSZ und MÜLLER–THOMSEN (1993), ANNESLEY (1961), KING und PITTMAN (1971) und JANSSON und ALSTRÖM (1967) bezogen sich mit der Prognosestellung überwiegend auf den Krankheitsverlauf, während MASTERSON (1956) das soziale Funktionsniveau beurteilt. SCHMIDT und BLANZ (1992) sowie SCHMIDT et al. (1995) bewerteten die schulischen und beruflichen Leistungen, letzterer zusätzlich den sozialen Anpassungsgrad. Beurteilungskriterien, die sowohl die Beeinträchtigung sozialer Fähigkeiten als auch den Schweregrad psychopathologischer Phänomene berücksichtigen, legten GILLBERG et al. (1993), CARTER und CAMB (1942), ERRERA (1957) und POLLACK et al. (1968) ihren Untersuchungen zugrunde. WERRY et al. (1991) und INOUE et al. (1986), KIMURA et al. (1978), KRAUSZ und MÜLLER–THOMSEN (1993) und ROSENBAUM ASARNOW et al. (1994) beurteilten Krankheitsverlauf und soziale Anpassung als voneinander getrennte Variablen. Lediglich bei KRAUSZ und MÜLLER–THOMSEN (1993) jedoch divergierte die Tendenz beider Dimensionen. CARTER und CAMB (1942) beobachteten als ungünstige Prognose–Faktoren Inkohärenz, Apathie, blander Beginn, chronische Halluzinationen, zoenaesthetischer Wahn, groteskes Verhalten und chronische Katatonie. FRIEDRICH (1983) untersuchte 83 schizophrene Jugendliche, detaillierte Verlaufsangaben fehlen jedoch. GILLBERG et al. (1993) ermittelten eine Prävalenz der 13– bis 19– Jährigen von 0,54 %. GOSSETT et al. (1977) beschrieben überwiegend ungünstige Verläufe, als zuverlässigster Prädiktor galt der Schweregrad der Psychopathologie. In der Population von JANSSON und ALSTRÖM (1967) fanden sich als ungünstige Verlaufskriterien: längere Krankheitsdauer, längere Pflugschaft, schlechte Prognosestellung bei Entlassung, Denkstörungen und Einzelkindstatus. MARTIN (1991) fand bei der Gruppe der Jugendlichen mit ungünstigem Verlauf gehäuft prämorbid Belastungsfaktoren sowie depressive Symptome. ROFF (1974) ermittelte als ungünstigste Faktoren einen niedrigen IQ, ein gestörtes Elternhaus, eine hohe genetische Belastung und prämorbid Auffälligkeiten.

SCHNABEL (1921) aus dem Burghölzli gibt einen mittleren bis schlechten Verlauf an. SULESTROWSKA (1968) beschreibt die Koinzidenz körperlicher Erkrankungen mit der Erstexacerbation. WARREN (1965) unterscheidet zwischen Symptomatik und Verlaufseinschätzung. WEINER (1982) betont die vergleichsweise ungünstige Prognose bei Jugendlichen, ZEH (1959) beschreibt dagegen einen eher günstigen Verlauf.

Einzelne Studien seien nun ausführlicher erwähnt.

Ausführlichere Darstellung einzelner Untersuchungen

1. Eine der umfassendsten Arbeiten über den *Verlauf* kindlicher und praepuberaler Schizophrenien wurde von EGGERS (1973) vorgelegt, der sich in seinem Schizophreniebegriff streng an der Definition SCHNEIDERS unter Berücksichtigung phasentypischer Besonderheiten orientiert. Die Stichprobe umfaßte 71 Kinder mit einem Erkrankungsalter von 3 bis 14 Lebensjahren, die in der Marburger Universitätsklinik unter der Diagnose "kindliche Schizophrenie" behandelt wurden. Auch er machte - wie seine Kollegen aus der Erwachsenenpsychiatrie - die überraschende Entdeckung einer eindeutig günstigeren Prognose als erwartet: 22 % der Patienten galten als voll remittiert, 50 % als deutlich gebessert. Hierbei sieht sich EGGERS wie andere vor ihm mit einer Heterogenität der Verlaufsformen konfrontiert, die er sich bemüht, in elf Unterformen einzuteilen. Eine positive Korrelation zwischen familiärer Belastung im Sinne des Auftretens neuropsychiatrischer Erkrankungen und dem Schweregrad des Verlaufs fand sich nicht. In der Studie zeigten alle 11 Frühstschizophrenien schlechte und deletäre Verläufe. Unabhängig vom Ersterkrankungsalter sind die *praemorbide* Persönlichkeit und das Intelligenzniveau *prognostisch* bedeutsam. Praemorbid syntone und kontaktfähige Kinder zeigen einen günstigeren *Verlauf* als sensitiv gehemmte, eigenbrötlerische und schizoide.

1.1 In einer weiteren Untersuchung fanden EGGERS und BUNK (1997) an 57 an Schizophrenie erkrankten Kindern nach einer durchschnittlichen Katamnesedauer von 16 Jahren eine günstige Prognose von 50 %. Elf von ihnen zeigten eine Vollremission. Knapp 20 % erreichten eine mäßige bis schlechte, 30 % eine sehr schlechte Sozialremission. Weit häufiger als schleichende Verläufe (15 Fälle) fand er akut-episodenhafte (42 Fälle).

2. KRAUSZ (1990) kam anhand einer katamnestischen Studie von mindestens fünf Jahren an einem Klientel von 51 Patienten, die im Alter von 14 bis 18 Jahren erstmalig erkrankt waren, zu folgenden Ergebnissen: 1. In Bezug auf die Symptomatik ergeben sich keine Unterschiede zwischen im Jugend- oder Erwachsenenalter erkrankten Patienten. 2. Die Patienten mit der schlechteren Prognose weisen ein größeres symptomatisches Spektrum auf. 3. Anhand des Einteilungsschemas nach BROWN et al. (1966) ergaben sich vier verschiedene Verlaufstypen (chronisch 49 %, episodisch 29 %, keine Störung 14 %, gebessert 8%). Hierbei ist der Anteil von annähernd 50% chronifizierter Verläufe das bedeutsamste Ergebnis, v.a. im kontrastierenden Vergleich zu an erwachsenen Patienten gewonnenen Ergebnissen. Als wichtiger Nebentbefund sei die Feststellung eines Symptomkomplexes Angst, Depressivität und Suicidalität bzw. Suicidversuche erwähnt, der insbesondere im späteren Verlauf der Erkrankung beobachtet worden war.

3. In Mannheim untersuchten SCHMIDT und BLANZ (1992) 93 an einer schizophrenen Psychose erkrankte Kinder, 44 Jungen und 49 Mädchen einschließlich der schizoaffectiven Psychosen. Ohne bedeutsame Geschlechterdifferenz belief sich das durchschnittliche Ersterkrankungsalter auf 16,3 Jahre. Der mittlere Katamnesezeitraum betrug dreieinhalb Jahre.

4. In einer weiteren Studie wurden von KLAPAL et al. (1998) eine Untersuchung nach einer durchschnittlichen Katamnese-dauer von 42 Jahren an einer Klientel von 44, im Alter von höchstens 14 Jahren ersterkrankter Patienten durchgeführt, die in den Jahren 1926 bis 1991 in der Universitätsklinik Marburg unter der Diagnose "kindliche Schizophrenie" behandelt worden waren. Die anhand der PANSS-Skalen retrospektiv ermittelte Psychopathologie bei Erstmanifestation wurde in Relation gesetzt zu dem Grad sozialer Behinderung entsprechend der Disability Assessment Scale Mannheim (DAS-M). Hervorzuheben ist, dass Symptome des sozialen Rückzuges einen der wenigen frühen Indikatoren für eine spätere schlechtere Remission, initiale Symptome wie Angst und Halluzinationen eher für einen besseren Remissionsgrad sprechen. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den Befunden der Prädiktorenforschung – eine negative Symptomatik ist assoziiert mit einer schlechten Prognose, sowie umgekehrt eine positive und affektive Symptomatik für eine günstige Prognose spricht. Zur Einschätzung der sozialen Behinderung wurden der DAS-M-Skala außer dem Gesamt-Score (DAS 3.0) vier der insgesamt 10 Einzelitems entnommen: Kommunikation /sozialer Rückzug (DAS 1.4), Arbeitsverhalten (DAS 2.6) sowie

Interessen und Informationsbedürfnis (DAS 2.8), da diese einer Regressionsanalyse entsprechend für eine verlässliche Einschätzung der psychosozialen Behinderung ausreichen. Außerdem wurde der Bereich "Interesse an einem Arbeitsplatz" (DAS 2.7) eingeschätzt.

5. Marburger Studien (REMSCHMIDT 1988, REMSCHMIDT et al. 1991) unterschieden zwei Gruppen. Die erste vereinte die Attribute: Fehlen praemorbider Anpassungsstörungen, stabile praemorbide Persönlichkeitsentwicklung, niedriger Depressions-Score, geringe paranoide Tendenzen, höherer Bildungsstand, höhere sprachunabhängige Intelligenz, niedriger Score subjektiver Beschwerden. Die zweite Gruppe lässt sich beschreiben mit den Merkmalen eines höheren Depressions-Scores, ausgeprägter paranoider Tendenzen, eklatanter Aufmerksamkeitsstörungen und niedriger sprachunabhängiger Intelligenz. Als letztlich entscheidende Variable in Bezug auf ihren Prädiktionscharakter stellte sich der Depressivitäts-Index heraus.

6. DONE et al. (1994) berichteten im Hinblick auf die Ermittlung von **Prädiktionskriterien** über eine prospektive Studie an 16.000 englischen Kindern, die seit ihrer Geburt (1958) in regelmäßigen Abständen untersucht wurden. Kinder, die im Erwachsenenalter an Schizophrenie erkrankten, waren als Elfjährige durch passive Verstimmungen und sozialen Rückzug aufgefallen, Jungen außerdem bereits mit sieben Jahren durch ein Übermaß an Angst und feindseligem Verhalten. Auch in der sprachlichen, intellektuellen und motorischen Entwicklung gab es bei den späteren Patienten Defizite. Die Rate der Geburtskomplikationen, das körperliche Wachstum oder der Verlauf der Adoleszenz zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede.

7. An einer zweiten Geburtskohorte von 1946 konnten JONES et al. (1994) zeigen, dass bei den später wegen Schizophrenie Behandelten eine deutliche grobmotorische und sprachliche Entwicklungsverzögerung vorgelegen hat.

8. WALKER et al. (1994) fanden retrospektiv ein hohes Ausmaß psychomotorischer Anomalien im kindlichen Verhalten später Schizophrener.

9. Im Rahmen der Kopenhagener High Risk Studie, einer prospektiven Längsschnittstudie (MEDNICK und SCHULSINGER 1965, MEDNICK et al. 1987) fand sich an 207 Kindern schizophrener Patientinnen ein achtmal so großes Erkrankungsrisiko wie in der Vergleichsgruppe, bei zusätzlicher Erkrankung des Vaters verdoppelte sich das Risiko noch einmal (PARNAS 1985, PARNAS et al. 1993). Gleichzeitig wurde die

Bedeutung von Erziehungspraktiken, bzw. Interaktionsstilen als prädiktiv bedeutsam erkannt (SCHULSINGER et al. 1992).

10. Zu erwähnen sind auch die Ergebnisse HARTMANNs et al. (1984), die in einer Vierzigjahre-prospektiven Untersuchung von tausend Kindern bei den 24 später schizophren Erkrankten spezifische praemorbide "Lakunen" auf dem Gebiet zwischenmenschlicher Beziehungen feststellten (CIOMPI 1988).

11. Unter dem Aspekt der *Plus -/Minussymptomatik* analysierten BETTES und WALKER (1987) 1084 Kinder mit der Diagnose Schizophrenie im Alter von 5 bis 18 Jahren in Erie county und dem Gebiet von New York City. Bei der Untersuchung der Kinder anhand einer 31 Symptome umfassenden Checkliste kam man zu dem Ergebnis, dass für die Manifestation von Plus- bzw. Minus-Symptomatik das Alter eine entscheidende Rolle spielt insofern, als dass 1. in früher Kindheit gehäuft Minus-Symptomatik auftritt, 2. mit steigendem Alter Positiv-Symptomatik in zunehmenden Maße zu verzeichnen ist, um dann 3. in der späten Adoleszenz wieder der Minussymptomatik den Vorrang zu lassen. Außerdem wurde eine positive Korrelation festgestellt zwischen hohem IQ und verstärktem Auftreten von Positiv-Symptomatik sowie umgekehrt zwischen niedrigem IQ und dem Auftreten von Minus-Symptomatik.

12. Von REMSCHMIDT et al. (1991) liegt das Ergebnis einer sowohl retro- als auch prospektiven Evaluationsstudie vor. Anhand der RATING-Skalen (SANS und SAPS) von ANDREASEN (1984a, 1984b) wurden bei 113 Patienten mit der Diagnose einer schizophrenen Psychose jeweils Anfangs- und Endpunkt der letzten akuten, im Zeitraum von 1983 bis 1988 zur stationären Behandlung führenden Episode einer der drei psychopathologischen Subtypen zugeordnet. Während von 30 vor Therapiebeginn als TypI klassifizierten Patienten am Ende 40 % als remittiert galten, 26 % ihren Status beibehielten, bei 30 % ein Symptomwandel in Richtung TypII stattfand und 3 % zur TypIII-Gruppe gehörten, kam es bei den 35 TypII-Patienten nur in einem Fall zur Remission, 97 % verblieben in der TypII-Kategorie. Ebenso remittierte nur einer der 48 TypIII-Patienten, 14 % änderten ihre Typzugehörigkeit nicht, während bei 83 % ein Symptomshift zur TypII-Kategorie festgestellt wurde.

3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

3.1 Fragestellung und Einordnung von Gegenstand und Methodik der vorliegenden Untersuchung

Aus der historischen Skizze wird die theoretische Koinzidenz der Aspekte von Symptomatik und Verlauf, bzw. der Bedeutung der Dimensionen von Längs- und Querschnitt deutlich. Der eine Faktor ist ohne den anderen nicht denk- oder beschreibbar, was sich in den gängigen Formulierungen akut-positiv-produktives- bzw. chronisch-negativ-defizitäres Syndrom zum Ausdruck kommt.

Daraus ergab sich für die vorliegende Arbeit im Rahmen des sowohl retro- als auch prospektiv orientierten Schizophrenie-Forschungsprojektes an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. H. REMSCHMIDT mit dem Schwerpunkt **Psychopathologie und Verlauf schizoprener Psychosen in der Adoleszenz** folgender Ductus:

Unser Interesse galt der Frage, inwieweit sich Symptome auf der Querschnittsebene als Verlaufsscharakteristika im Längsschnitt widerspiegeln, d.h. welche determinierenden Eingangsvariablen in Bezug auf den weiteren Verlauf bzw. das Ausgangsniveau **Prädiktionscharakter** besitzen. Unter diesem Aspekt wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Quer-) Schnitte gesetzt und die ermittelten trait-marker zu späteren state-markern in Relation gesetzt.

Der erster Schnitt- bzw. Beobachtungszeitpunkt ist hierbei die **prämorbid Ausgangssituation**. Als Parameter mit möglichem Prädiktionscharakter wurden prämorbid Faktoren wie Ersterkrankungsalter, Geschlecht, psychosoziale Belastungsfaktoren und praemorbid Persönlichkeitsmerkmale (kognitive Leistungsfähigkeit, intro-/extrovertierte Verhaltensauffälligkeiten, psychomotorische Entwicklungsverzögerungen) retrospektiv ermittelt.

Der zweite Focus liegt auf der Analyse der **Ersterkrankungsepisode**. Dabei sind die Dauer der Prodromalphase, die Art des Erkrankungsbeginns (akut versus schleichend), Episodendauer und – anzahl von Interesse. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich unter dem Aspekt des Dichotomiekonzeptes von Plus- und Minus-Symptomatik (**Klassifikation nach ANDREASEN**) unterschiedliche Verlaufsformen gegeneinander abgrenzen lassen.

Als dritter Korrelationszeitpunkt dient die **prospektive Untersuchung (follow-up)**, deren Ergebnisse wiederum sowohl mit den Eingangsparametern als auch den später

ermittelten Psychopathologie-Werten der (telefonischen) Nachuntersuchung – als viertem Querschnittspunkt – in Verbindung gesetzt werden.

Schließlich sollte anhand der Analyse der Daten der **Nachuntersuchung** die Frage erörtert werden, inwieweit die Prädiktorwertigkeit der in Bezug auf den Kurzzeitverlauf gewonnenen Prognosekriterien in Bezug auf den Langzeitverlauf einer Veränderung unterworfen ist.

Zusätzlich gingen wir der Frage nach, inwieweit die **Klassifikationskriterien nach HARDING und LEONHARD** prognostische Relevanz besitzen.

Die retrospektive Datenauswertung und die prospektive Untersuchung fanden in der Gruppe statt, die telefonische Nachuntersuchung habe ich allein durchgeführt.

Zusammenfassung: Retrospektiv ermittelte prämorbid Items wurden zum einen in Relation gesetzt zu Faktoren der Erstmanifestationsepisode, zum andern zu Daten zu Beginn bzw. während des Verlaufs der prospektiven Untersuchung und schließlich zu Parametern der Nachuntersuchung. Die Synopsis aller Korrelationskoeffizienten verdeutlicht die prädiktive Bedeutung einzelner Variablen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Laufe der Erkrankung der Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen.

3.2 Hypothesen

3.2.1 Hypothesen zur Prämorbidität

3.2.1.1 Das Merkmal “**weibliches Geschlecht**“ stellt einen positiven Prognose-Faktor dar.

3.2.1.2 Ein **frühes Ersterkrankungsalter** ist ein Prädiktor für eine hohe Negativsymtombelastung im weiteren Verlauf sowie ein ungünstiges psychosoziales Anpassungsniveau.

3.2.1.3 Psychopathologische Auffälligkeiten i.S. **introversiver Störungen** stellen einen Indikator für einen höheren Ausprägungsgrad negativer Symptome sowie ein ungünstigeres Outcome- Level dar. Im Gegensatz dazu sind extroversive Auffälligkeiten assoziiert mit einem hohen SAPS- Score.

3.2.1.4 **Psychosomatorische Entwicklungsstörungen** lassen einen hohen Ausprägungsgrad der Gesamtsymptomatik sowie ein schlechtes psychosoziales Anpassungsniveau am Ende des Beobachtungszeitraums erwarten.

Darüber hinaus sind sie ein Indikator für spätere Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit.

3.2.1.5 Ein höherer **Intelligenzquotient** lässt ein günstigeres Ausgangslevel erwarten.

3.2.2 Hypothesen zur Bedeutung der Erstmanifestationsepisode

3.2.2.1 Die Art des Erkrankungsbeginns ist ein Prädiktor für den Ausprägungsgrad der Symptomatik im weiteren Verlauf.

Dabei lässt ein **protrahierter Beginn** eine signifikant höhere Negativ-Symptombelastung während der Follow-up-Studie erwarten.

3.2.2.2 Die **Dauer der Erstepisode** steht in einem Korrelationszusammenhang sowohl mit der Symptombelastung, als auch mit der kognitiven Leistungsfähigkeit während der Follow-up-Studie.

Außerdem zu erwarten wäre, dass sich eine länger andauernde Erstbehandlungsperiode in einem niedrigen psychosozialen Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung widerspiegelt.

3.2.2.3 Eine **hohe Symptombelastung zu Beginn der Erstepisode** korreliert mit einem hohen Symptombelastungsgrad im Verlauf des Follow-up.

Dabei lassen hohe Werte auf der SANS-Skala zu Beginn der ersten Episode einen hohen Ausprägungsgrad der Minussymptomatik im weiteren Verlauf erwarten.

Darüber hinaus ist mit einem hohen Maß psychosozialer Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu rechnen.

3.2.3 **Hypothese zur Bedeutung der Parameter der Einjahresuntersuchung als Prädiktoren für den Langzeitverlauf**

Ein hoher **Ausprägungsgrad negativer Symptomatik** während der Follow-up-Studie lässt einen niedrigen GAF – Score zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erwarten.

3.2.4 **Hypothesen zur Bedeutung klassifikatorischer und verlaufstypisierender Ansätze als Prädiktoren für den weiteren Verlauf**

3.2.4.1 Die Einteilung anhand der Kategorien **Plus- bzw. Minus-Symptomatik** (nach ANDREASEN) ermöglicht die Vorhersage des Verlaufs. Dabei lässt eine hohe Positivsymptombelastung ein günstiges Outcome-Level vermuten.

3.2.4.2 Die Klassifikation nach **LEONHARD** (Unterteilung in systematisch/ unsystematisch) ermöglicht prognostische Aussagen in Bezug auf das psychosoziale Anpassungsniveau am Ende des Beobachtungszeitraumes.

3.2.4.3 Die Kombination der Verlaufsvariablen protrahierter Beginn/ chronischer Verlauf (nach **HARDING**) gelten als Prädiktoren für ein niedriges Funktionslevel zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

3.2.5 Hypothese zur Einordnung unserer Ergebnisse bzgl. des Outcome-Levels im internationalen Vergleich

Aufgrund der Schwere der Erkrankung unserer Klientel ist zu erwarten, dass unsere Ergebnisse abweichen von den Ergebnissen der

3.2.5.1 Verlaufsstudien im Erwachsenenalter.

3.2.5.2 Katamnese-Studien für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie.

4. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

4.1 Ablauf der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurden Anfang 1990 aus der Klientel des "Heilpädagogischen Kinder- und Jugendwohnheimes Leppermühle" die PatientInnen erfasst, die an einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose erkrankt waren (n=40). Die Arbeit faßt die Ergebnisse dreier Forschungsabschnitte zusammen:

4.1.1 Retrospektive Datenerhebung (1990)

Zunächst wurden retrospektiv anhand der Analyse der Vorgeschichte mittels des IRAOS Daten erhoben, die einerseits den speziellen Krankheitsverlauf seit dem Ersterkrankungszeitpunkt, andererseits die praemorbide kindliche und adoleszente Entwicklung bis zurück zum Zeitpunkt der Geburt beschreiben. Von mir wurden innerhalb der Arbeitsgruppe 25 Krankengeschichten ausgewertet.

4.1.2 Prospektive Untersuchung (Follow-up-Studie) – Mai 1991 bis Mai 1993

In dieser Zeit wurde für die 40 Rehabilitanten in sechswöchigen Intervallen anhand der BPRS und der Andreasen-Skalen in einem jeweils einstündigen Interview ein psychopathologischer Befund erstellt. Dabei beschränkten sich meine Untersuchungen und Auswertungen auf das erste Jahr (Mai 1991 bis Mai 1992). Die Auswertung der Daten in Bezug auf die Prädiktorwertigkeit für den Zwei-Jahreszeitraum (1991-1993) findet sich bei HENNECKE (2000).

Gleichzeitig fand im Rahmen einer weiteren Erhebung (SCHULZ et al. 1994, FLEISCHHAKER 1996) zwecks Ausschluß unerwünschter Nebenwirkungen der neuroleptischen Behandlung über die Blutentnahme die Bestimmung laborchemischer Parameter statt, wie z.B. Serumspiegel des atypischen Neuroleptikums Clozapin sowie der biogenen Amine, etc. Das Ziel bestand in der Korrelationsmöglichkeit psychopathologischer und biochemischer VerlaufsvARIABLEN mit der weitergehenden Intention der Identifikation phänomenologisch und ätiologisch unterschiedlicher Subgruppen bzw. der Möglichkeit der Vorhersagbarkeit der Responder- bzw. Nonresponder-Gruppe in Bezug auf die Medikation.

4.1.3 Nachuntersuchung (telefonisch) – Dezember 1995 bis März 1996

Schließlich habe ich allein zwecks Gewinnung eines Outcome-Measures eine telefonische Nachuntersuchung durchgeführt. Nach oft mehreren ‘Zwischenstationen‘ konnte ich schließlich entweder mit den jungen Erwachsenen direkt und/oder mit den Bezugspersonen (z.B. Angehörige, Betreuer, Ärzte und Krankenschwestern) Kontakt aufnehmen. Als Interviewgrundlage diente mir hierzu das DAS-M, das Disability Assessment Schedule der WHO (1980, 1988), die in Mannheim als Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung Anwendung fand.

Diese in *drei Phasen gewonnene Datenbasis*, die zumindest anhand der Aktenlage einen **Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 23,4 Jahren** und einen **Krankheitsverlauf von 8,1 Jahren** umfasst, diente mir als Grundlage dazu, die retrospektiv gewonnenen Eingangsvariablen in Bezug zu setzen zu den prospektiv ermittelten Ergebnissen der Follow-up-Studie als Signifikanten des mittelfristigen Verlaufs einerseits und den Parametern der Nachuntersuchung als Repräsentanten des Langzeitverlaufs andererseits. Das Ziel bestand darin, Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit einzelner Verlaufsvarianten adoleszenter Psychosen zu gewinnen, um daraus Indikationen für bestimmte verlaufsbeeinflussende und damit therapeutische Maßnahmen abzuleiten.

Schema zur Übersicht der einzelnen Erhebungszeitpunkte (Z1 - Z5) sowie der zu ermittelnden verlaufsrelevanten Daten der Krankengeschichte (T1 - T8)

73

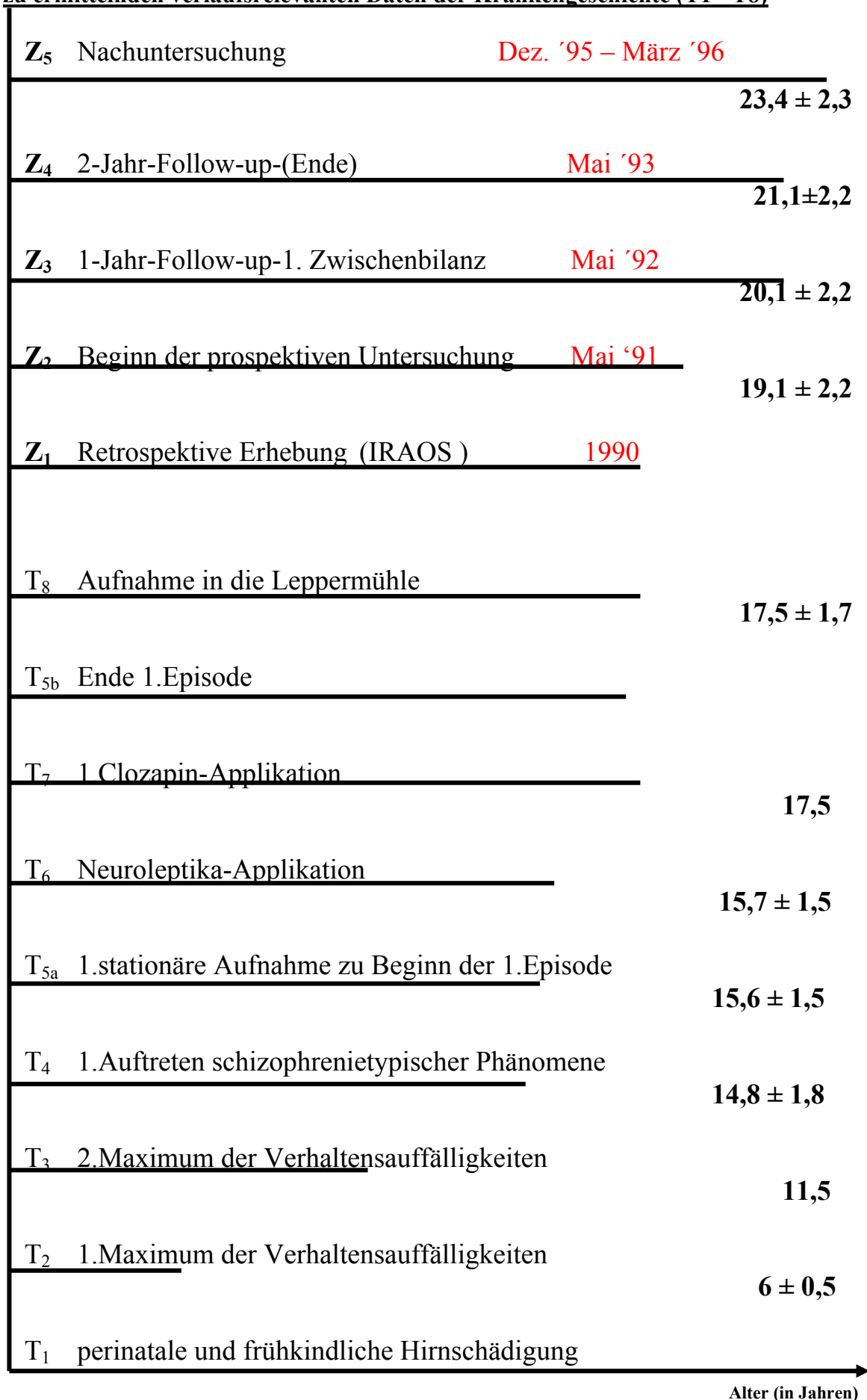


Abb. 4.1: Schema zur Übersicht der einzelnen Erhebungszeitpunkte (Z1 - Z5) sowie der zu ermittelnden verlaufsrelevanten Daten der Krankengeschichte (T1 - T8)

- Z1: Zeitpunkt der retrospektiven Ermittlung anhand des IRAOS (1990)
- Z2: Beginn der prospektiven Untersuchung (Mai 1991)
- Z3: Zwischenergebnis der Follow-up-Studie nach einem Jahr (Mai 1992)
- Z4: Ende der prospektiven Untersuchung (Mai 1993) – (Ergebnisse s. HENNECKE, 2000)
- Z5: Zeitpunkt der Nachuntersuchung unter dem Aspekt des psychosozialen Anpassungsniveaus

- T1: Zeitpunkt womöglicher pränataler, perinataler oder frühkindlicher Hirnschädigung
- T2: Zeitpunkt des ersten Maximums (kindlicher) Verhaltensauffälligkeiten
- T3: Zeitpunkt des zweiten Maximums (präpuberaler) Verhaltensauffälligkeiten
- T4: 1. Auftreten schizophrenietypischer prodromaler Phänomene
- T5a: Ersterkrankungszeitpunkt i. S. des Beginns der ersten Episode der schizophrenen Erkrankung = Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthaltes aufgrund der Schizophrenie
- T5b: Ende der ersten Episode
- T6: Zeitpunkt erstmaliger Applikation konventioneller Neuroleptika
- T7: Zeitpunkt erstmaliger Applikation von Clozapin
- T8: Zeitpunkt der Aufnahme in die 'Leppermühle'

Nach HELMCHEN (1983) fragt die Prädiktorforschung erstens nach dem, was prädictiert werden soll (Prädiktionskriterien), zweitens nach dem, wodurch prädictiert werden soll (Prädiktoren), drittens nach der Korrelation zwischen beiden.

Wir haben zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten einzelne Prädiktionskriterien definiert in Form differenzierter Ausprägungsgrade psychopathologischer Phänomene und psychosozialer Anpassung sowie unterschiedlicher Klassifikations- und Verlaufstypen (nach ANDREASEN, LEONHARD und HARDING) und zu diesen Prädiktoren wie Ersterkrankungsalter, Geschlecht, Charakteristika der Erstmanifestationsepisode, sowie prämorbid psychopathologische Auffälligkeiten und psychosoziale Belastungsfaktoren in Beziehung gesetzt. Dabei entsprechen die Prädiktoren den retrospektiv anhand des IRAOS ermittelten Merkmalen zur Beschreibung der Untersuchungsgruppe. Die Ermittlung der Prädiktionskriterien ergab sich zum einen aus der Follow-up-Studie, zum andern aus der telefonischen Nachuntersuchung zur Erhebung des Outcome-Measures (GAF-Score) anhand der DAS-M.

4.2 Diagnose- und Klassifikationsschemata

Die Definition der Patientengruppe, die in die Erhebung mit einbezogen wurde, geschah auf der Basis der Diagnose vorbehandelnder Institutionen sowie deren erneuter verlauforientierter Überprüfung anhand der diagnostischen Leitlinien des MAS (1969, 1976, 1977), der ICD 10 (WHO 1991) und des DSM-III-R (APA 1987).

4.2.1 MAS – Multiaxiales Klassifikationssystem für psychiatrische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Als triaxiales System entwickelt (RUTTER et al. 1969), wurde es zunächst auf vier (Rutter et al. 1975)– dann auf fünf Achsen erweitert (RUTTER et al. 1976). Diese Version wurde von (REMSCHMIDT und SCHMIDT 1977) für den deutschen Sprachraum bearbeitet, 1983 eine Reliabilitätsstudie durchgeführt (REMSCHMIDT und SCHMIDT 1983). Schließlich wurde die Achse VI hinzugefügt. Die einzelnen Achsen sind definiert als:

- I. Klinisch-psychiatrisches Syndrom
 - II. Umschriebene Entwicklungsrückstände
 - III. Intelligenzniveau
 - IV. Körperliche Symptomatik
 - V. Abnorme psychosoziale Umstände
 - VI. Globale Beurteilung der psychosozialen Anpassung
- (MAS–Achse I–VI: *Anhang 7a, 7b und 7c*)

4.2.2 Internationale Klassifikation psychischer Störungen

(ICD 10 - International Classification of Diseases) Kapitel V (F)

Zur Diagnose–Stellung ist das Vorhandensein ganz bestimmter Symptome bzw. Symptomkonstellationen Voraussetzung (*Anhang 8*).

Anhand der für die Subtypen schizophrener Psychosen zugrunde gelegten diagnostischen Leitlinien wurden folgende Unterformen der Erkrankung klassifiziert:

- F 20.0 Paranoide Schizophrenie
- F 20.1 Hebephrene Schizophrenie
- F 20.2 Katatone Schizophrenie
- F 20.3 Undifferenzierte Schizophrenie
- F 20.5 Schizophrenes Residuum (chronisch undifferenzierte Schizophrenie)
- F 20.6 Schizophrenia simplex

Darüber hinaus wird die Charakterisierung des Verlaufs anhand der entsprechenden Subtypen wie folgt verschlüsselt:

0	=	kontinuierlich
1	=	episodisch, mit zunehmendem Residuum
2	=	episodisch, mit stabilem Residuum
3	=	episodisch remittierend
4	=	unvollständige Remission
5	=	vollständige Remission
9	=	Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr

Retrospektiv kann möglicherweise eine Prodromalphase identifiziert werden, die durch folgende Symptome und Verhaltensweisen charakterisiert ist:

1. Interesseverlust an der Arbeit, an sozialen Aktivitäten am persönlichen Erscheinungsbild und an der Körperhygiene.
2. Generalisierte Angst, leichte Depression und Selbstversunkenheit.

Diese Phänomene können der psychotischen Symptomatik Wochen oder sogar Monate vorausgehen. Den exakten Beginn festzulegen, ist oft schwierig. Von daher bezieht sich das o. g. Zeitkriterium von *einem Monat* nur auf die spezifischen, nicht aber auf die nicht-psychotischen Symptome der Prodromalphase.

Als zweite Diagnosegruppe wurden die schizoaffektiven Psychosen (F 25) mit erfasst. Nach ICD 10 handelt es sich hierbei um episodische Störungen, bei denen sowohl affektive als auch schizophrene Symptome in der gleichen Krankheitsphase auftreten. Die Diagnose sollte nur dann gestellt werden, wenn sowohl eindeutig schizophrene als auch eindeutig affektive Symptome ***gleichzeitig oder nur durch wenige Tage getrennt während der gleichen Krankheitsepisode vorhanden sind.*** Entsprechend dieser Definition erfüllt die Krankheitsepisode bei einer schizoaffektiven Psychose weder die Kriterien für eine Schizophrenie noch für eine depressive oder manische Episode.

Folgende Unterformen werden voneinander unterschieden:

- F 25.0 Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
- F 25.1 Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
- F 25.2 Gemischte schizoaffektive Störung

4.2.3 Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

(DSM-III-R - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

Zwecks vergleichbarer speziell angelsächsischer Untersuchungen zum Thema schizophrener Psychosen in der Adoleszenz wurden parallel noch die Diagnosen anhand der DSM-III-R-Kategorien gestellt. Die diagnostischen Kriterien der **Schizophrenie** (295.xx) sind an das Vorhandensein bestimmter Symptome bzw.

Symptomkonstellationen geknüpft. (*Anhang 9*)

Es wurden folgende Subtypen der Psychose erfasst:

- 295.1 -Desorganisierter Typus
- 295.2 -Katatoner Typus
- 295.3 -Paranoider Typus
- 295.9 -Undifferenzierter Typus
- 295.6 -Residualer Typ

Die **Schizoaffective Störung** wird nicht unter dem Oberbegriff "Schizophrenie", sondern unter der Rubrik "psychotische Störungen, die nicht andernorts klassifiziert sind", verschlüsselt: (295.70). Es ist eine zusätzliche Bestimmung "*bipolarer Typus*" versus "*depressiver Typus*" vorzunehmen.

Diagnostische Kriterien:

Eine Störung, bei der zu einem bestimmten Zeitpunkt neben einem Syndrom einer MAJOR-Depression oder Manie zugleich Symptome auftreten, die das A-Kriterium der Schizophrenie erfüllen.

Während einer Episode der Störung treten Wahn oder Halluzinationen mindestens zwei Wochen lang auf, ohne dass auffallende affektive Symptome vorhanden sind. Schizophrenie wurde ausgeschlossen, d.h. die Dauer aller Episoden des affektiven Syndroms ist im Vergleich zur Gesamtdauer der psychotischen Störung nicht kurz gewesen.

Die Klassifikation des Verlaufes erfolgt durch Kodierung an der fünften Stelle.

Die Global Assessment of Functioning–Scale – (GAF–Skala)

(Skala zur Globalbeurteilung des Funktionsniveaus) ist Teil des multiaxialen Diagnosesystems DSM-III-R. (ENDICOTT et al. 1976) (*Anhang 9a*)

Unterschiede der Diagnose-Schemata

Vergleicht man die Kriterien, die als Minimum bei der Diagnose einer Schizophrenie gewährleistet sein müssen, so wird deutlich, dass unterschiedliche theoretische Konzepte als Grundlage gedient haben müssen. Auf der Definitionsebene der Symptomatik existiert zunächst weitgehende Übereinstimmung, die jedoch durch die unterschiedliche Symptom-Praeferenz und -akzentuierung relativiert wird. Der wesentliche Unterschied bezüglich des potentiell zur Verfügung stehenden Kriterienpools besteht in der Gewichtung produktiver versus negativer Symptome. Während nach DSM-III-R das eindeutige Vorliegen einer floriden Phase obligatorisch ist, die geprägt ist von Wahn, eindeutigen Halluzinationen, Denkzerfahrenheit, katatonem Verhalten, flachem, inadäquatem Affekt, kann die Diagnose gemäß ICD 10 auch allein aufgrund negativer Symptome - wie Apathie, Sprachverarmung, sozialem Rückzug - in Kombination mit der negativen formalen Denkstörung "Gedankenabreißen" gestellt werden. Gleichmaßen wäre die Symptomkonstellation inadäquater Affekt, begleitet von überwertigen Ideen als Grundlage diagnostischer Zuordnung möglich. Ganz erheblich unterscheiden sich die Diagnose-Schemata bezüglich der zeitlichen Dimension. Während laut ICD 10 die Symptome über mindestens einen Monat zu beobachten sein müssen, beträgt der definitorische Verlaufszeitraum gemäß DSM-III-R ein halbes Jahr. Das zeitliche Mindestkriterium (ein Monat) laut ICD 10 entspricht dem maximalen zeitlichen Trennkriterium zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer *Kurzen Reaktiven Psychose* nach DSM-III-R (298.80).

Darüber hinaus impliziert die Diagnose nach DSM-III-R die Existenz einer Prodromal- und/oder Residualphase, die als zusätzliches "Sicherheits"-Kriterium mit herangezogen werden müssen. Nur für den Fall kontinuierlicher florider Symptomatik über den Zeitraum eines halben Jahres kann auf die Bestimmung zusätzlicher prodromaler und/oder residualer Phänomene verzichtet werden. Eine akute Episode, die sich z.B. über fünfeinhalb Monate - ohne anschließende Einbußen des praemorbiden psychosozialen Funktionsniveaus erstreckt -, fiel laut DSM-III-R unter die Kategorie ***Schizophreniforme Störung*** (295.40). Das heißt: Erfolgt im Anschluß an eine produktiv-schizophrene Phase innerhalb eines Zeitraumes von weniger als sechs Monaten vollständige Remission, so ist die Diagnose Schizophrenie nicht zu stellen - es sei denn, es ginge dieser eine Prodromalphase voraus. Zur Diagnose nach ICD 10 wären hierbei die Kriterien bei weitem erfüllt. Zusammenfassend ist die

Diagnose nach DSM-III-R in weitaus größerem Maße als Verlaufsdiagnose zu verstehen. Darüber hinaus werden hier - im Vergleich zur ICD 10 - bei weitem restriktivere Maßstäbe zugrundegelegt. Die Konsequenz daraus besteht in einem Gewinn an praediktiver Validität. Im Rahmen der Neubestimmung der Schizophreniekategorien im DSM IV wurden als Basis Positiv- und Negativsymptomatik als ausschlaggebende Kriterien in der Symptomhierarchie alternativ diskutiert.

4.3 Untersuchungsinstrumente

4.3.1 IRAOS-Originalversion

Das Instrument zur *retrospektiven* Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenie - "IRAOS" wurde 1990 von der Arbeitsgruppe Schizophrenieforschung am Zentralinstitut in Mannheim (HÄFNER et al. 1990) als semistrukturiertes Interview entworfen. Entstehungshintergrund war die Tatsache zahlreicher Studien zum Verlauf schizophrener Psychosen, die sämtlich das Datum der ersten stationären Aufnahme als Ersterkrankungszeitpunkt definiert hatten. HÄFNERs Intention bestand darin, hinter diesen Punkt zurückzugehen und die vorausgegangene Entwicklungsgeschichte der Patienten zu erhellen (HÄFNER et al. 1990). Nicht zuletzt im Hinblick auf valide und reliable prädiktive Werte versuchte er psychopathologisch unterschiedliche Phänomene wie "Anzeichen einer psychischen Störung" überhaupt und "charakteristische Symptome einer schizophrenen Psychose" auch zeitlich exakt gegeneinander abzugrenzen. Als Grundlage dienten hierfür Items mit Indexcharakter bezüglich des Beginns einer psychischen Erkrankung, die sowohl in Explorationen mit dem betroffenen Patienten sowie dessen Angehörigen als auch auf der Basis des Aktenstudiums erhoben wurden. (Sektionen: *Anhang 10*)

4.3.2 Das IRAOS als VERSION für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Die Notwendigkeit einer Modifikation des Instrumentes ergab sich zum einen aus den spezifischen Situationsparametern der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Klientel. Dies hatte die Erweiterung des Item-Pools zur Erfassung praemorbider Belastungen um spezielle, in der frühkindlichen, kindlichen und adoleszenten Entwicklungsphase auftretenden Symptome zufolge. Zum anderen diente uns die Episodendatei zur weiteren Verlaufsdocumentation - eine Vorgehensweise, die HÄFNER et al. (1990)

schon bei dem Entwurf ihres Manuals vorschwebte. Unter diesem Aspekt wurden einzelne Sektionen durch analoge Fragen ergänzt. (*Anhang 11, 11a*)

4.3.3 DAS-M - Disability Assessment Schedule -

Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung

Die DAS-M ist eine ins Deutsche übersetzte und überarbeitete Version der WHO-Behinderungs-Skala (WHO 1980), der Disability assessment schedule (DAS). Diese ist in sieben Ländern über eine Mindestzeit von zwei Jahren erprobt worden. In Mannheim wurde sie über zwei Jahre, zunächst in Halbjahresabständen, dann nach drei und fünf Jahren an einer repräsentativen Klientel erkrankter Schizophrener angewandt. Während sich das Globalmaß der mit der DAS-M gemessenen Behinderung als starker Prädiktor des Verlaufs erwiesen hat, dienen die Einzel-Items dazu, jeweils individuelle Profile der Behinderung zu erfassen. Die Beurteilungsdimensionen der DAS-M - Arbeit, Freizeitgestaltung, soziale Interaktionen, Partnerschaft und Lebensgemeinschaft - sind Ausdruck einer großen Realitätsnähe und Garant hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit. Von daher eignet es sich auch zur Evaluation von Rehabilitationsprogrammen. Die DAS-M ist ein Instrument, das die Ebene der sozialen Behinderung unabhängig von der Symptomdimension und der Ebene psychologischer Funktionseinschränkungen erfasst. Das Manual ist unterteilt in zwei Sektionen. Unter dem Oberbegriff "Allgemeinverhalten" werden rollenunspezifische Verhaltensbereiche erfasst; die Items der Sektion 2 geben einen Überblick über das gegenwärtige Rollenrepertoire. (*Anhang 12*) Anhand des DAS-M-GAF-SCORES erfolgt die Beurteilung der psychosozialen Anpassung. (*Anhang 12a*)

4.3.4 Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Die Brief Psychiatric Rating-Scale (BPRS) besteht als halbstandardisiertes Interview aus einer 18-Item-Skala, die von OVERALL und GORHAM (1962) aus zwei umfangreichen Skalen, der Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients (LORR et al. 1953) und der Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (LORR und KLETT 1966) als Kurzform entwickelt wurde. Zur Einschätzung des Schweregrads der Symptomausprägung wird jedes Item anhand einer Siebenpunkteskala mit den Ratingmöglichkeiten von "nicht vorhanden" bis "extrem" gewichtet, Aufgrund faktorenanalytischer Untersuchungen an 3.596 an einer schizophrenen Psychose

erkrankten Patienten (OVERALL und GORHAM 1976) ergaben sich fünf Untereinheiten: Angst-Depression (Score 1), Anergie (Score 2), Denkstörung (Score 3), Aktivierung (Score 4), Feindseligkeit-Mißtrauen (Score 5). Nach Addition ergibt sich der BPRS-Gesamt-Score. Reliabilität und Validität des Instrumentes können als gut gesichert gelten (LORR und KLETT 1966, OVERALL und GORHAM 1976, THIEMAN et al. 1987, BELL et al. 1992). Die Skala dient sowohl der Verlaufsbeschreibung psychopathologischer Phänomene bei schizophrenen Patienten (THIEMANN et al. 1987, Bell et al. 1992, DEISTER und MARNEROS 1993) als auch zur Erfassung von Zielsymptomen unter neuroleptischer Therapie. Die Auswertungen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung basieren sowohl auf einzelnen Subscores als auch dem jeweiligen BPRS-Gesamtscore.

4.3.5 Skalen zur Einschätzung der Positiv- und Negativsymptomatik nach ANDREASEN

Zur standardisierten Erfassung positiver und negativer Symptome der Schizophrenie dienten die von ANDREASEN (1984a und 1984b) entwickelten Skalen "SANS" (Scale for the assessment of negative symptoms) sowie "SAPS" (Scale for the assessment of positive symptoms) nach Übersetzung ins Deutsche als Grundlage. Die Originalversion der Skala SANS wurde insofern geringfügig verändert, als dass die subjektive Einschätzung der fünf Globalitems aufgrund der geringen Korrelation (ANDREASEN 1982) mit dem jeweiligen Score der Subskala entfiel. Insgesamt besteht das Inventar aus fünf Rubriken, in denen jeweils beobachtbare Verhaltenskomponenten als Ausdruck psychopathologischer Veränderungen thematisiert werden. Nach exakter Definition werden sowohl die einzelnen als auch die Globalitems der Untergruppen in ihrem Ausprägungsgrad anhand einer sechsstufigen Ratingskala eingeschätzt. (*Anhang 13*)

Für unsere Auswertung wurde das Item "inadäquater Affekt" von dem Summenscore der positiven - sowie das Globalitem "Aufmerksamkeit" vom Summenscore der negativen Symptome ausgeschlossen, da die Zuordnung jeweils fraglich erscheint. Zur Bestimmung der jeweiligen Gesamtscores wurde der "Summary-Score" nach ANDREASEN (1982) herangezogen. Er entspricht der Summe der Globalitems. Ausgehend von retrospektiven Voruntersuchungen zur Evaluation positiver und negativer Symptome (REMSCHMIDT et al. 1992) wurde auch in der hier vorliegenden Studie ein zusätzlicher Score gebildet. Hiernach werden eindeutig

positive Symptome (z.B. Halluzinationen, Wahn) mit dem Wert + 1 und eindeutig negative Symptome (z.B. sozialer Rückzug, affektive Verflachung) mit dem Wert - 1 geratet. Auf dieser Grundlage ließ sich ein zweidimensionales System zur Beschreibung der Psychopathologie des jeweiligen Patienten konstruieren. Auf der ersten Achse wird der Schweregrad abgebildet, der sich ermitteln lässt als Quotient aus jeweilig auftretenden im Vergleich zu den im Querschnitt erhobenen Symptomen. ("A" = Anzahl der bei einem Patienten auftretenden Symptome, dividiert durch die Gesamtzahl der mittels des Interviews erhobenen Symptome). Auf der zweiten Achse wird unabhängig vom Schweregrad der Gesamtsymptomatik (A) das Gleichgewicht, die Balance (B) zwischen positiven und negativen Symptomen dargestellt. So lassen sich unterschiedliche Symptomkonstellationen verschlüsseln:

1. Bei Symptomfreiheit gilt: $B = 0; A = 0$
2. Bei Vorliegen sämtlicher Symptome gilt:
 $B = 0; A = 1$
3. Bei ausschließlicher Positivsymptomatik gilt:
 $B = + 1; 1 \leq A; \geq 0$
4. Bei ausschließlicher Negativsymptomatik gilt:
 $B = - 1; 1 \leq A \geq 0$
5. Bei Mischsymptomatik unterschiedlichen Ausprägungsgrades gilt, dass A einen Wert zwischen 0 und + 1 und B einen Wert zwischen - 1 und + 1 annehmen. ($1 \leq A; \geq 0$); ($-1 < B, < + 1$). Aufgrund der Scorebildung ergaben sich als Diagnose - bzw. Zuordnungskriterien für den TypI der Schizophrenie (positive Symptome) Werte im Bereich zwischen + 0,33 und 0,1; für den TypII (negative Symptome) Werte im Bereich von - 0,33 bis - 1 und für den TypIII ("Misch"-Symptomatik) Werte im Bereich von - 0,33 bis + 0,33.

4.3.6 LPS-3 - Untertest 3 des Leistungsprüfsystems (HORN 1983)

Bei dem LPS handelt es sich um einen Intelligenztest, der sich aus 14 Untertests und einer zusätzlichen Additionsaufgabe zusammensetzt und in 2 Parallelförmungen A und B vorliegt. Der LPS erfasst Intelligenz auf nach dem Modell von THURSTONE (1938) auf der Ebene sogenannter Primärfaktoren (Primary Mental Abilities), wobei der Subtest am ehesten dem Primärfaktor "Denkfähigkeit" (reasoning) entspricht. Nach HORN (1983) basieren die Leistungen im LPS-3 auf "Denkfähigkeit", Erkennen von Regeln und Gesetzmäßigkeiten, logische(m) Denken." Der LPS-3 besteht aus 40

Zeilen mit je 8 Zeichen, die nach einer logischen Regel aufgebaut sind, die durch ein Zeichen verletzt wird. Der Proband muß das Zeichen anstreichen, das am wenigsten in die Zeile paßt. Die Gesamtzeit beträgt 5 Minuten. Bei der Auswertung kann der Summenwert der richtig bearbeiteten Zeilen in einen normierten C-Wert mit einem Mittelwert von 5 und einer Standardabweichung von 2 transformiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Rohwerte als auch C-Werte ausgewertet und als Maß für die eher nicht-sprachgebundene Intelligenz verwandt. Die Retest-Reliabilität (rtt) beträgt 0.66 (HORN 1983). Die Validität wurde anhand anderer Intelligenztests und der Schulleistung überprüft. Der Subtest LPS-3 korreliert eng mit dem Intelligenz-Struktur-Test (I-S-T) nach AMTHAUER (1955) und der Mathematiknote (HORN 1983).

4.3.7 LPS-6 - Untertest 6 des Leistungsprüfsystems (HORN 1983)

Die Leistungen im LPS-6 entsprechen dem Primärfaktor "Wortflüssigkeit" (word fluency) nach THURSTONE (1938) und beruhen auf der Fähigkeit, rasch viele Wörter nach bestimmten strukturellen und inhaltlichen Regeln zu produzieren. Männer sind Frauen im Durchschnitt unterlegen (HORN 1983). Es werden 3 Anfangsbuchstaben vorgegeben, zu denen jeweils innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele Wörter aufgeschrieben werden sollen. In der Auswertung werden die Summenwerte aller gefundenen Wörter in normierte C-Werte mit einem Mittelwert von 5 und einer Standardabweichung von 2 übersetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde neben dem Rohwert der C-Wert als Maß für die eher sprachgebundene Intelligenz genommen. Die Retest-Reliabilität liegt bei 0,86 (HORN 1983). Der LPS-6 wurde an Schulleistungen und anderen Intelligenztests validiert. Es fanden sich einige Korrelationen mit dem I-S-T nach AMTHAUER (1955) und den Schulnoten in Deutsch und Englisch nach HORN (1983). Die Korrelation mit dem LPS-3 liegt bei $r = 0.57$ (HORN 1983).

4.3.8 Aufmerksamkeitsbelastbarkeitstest (Test d₂)

Der Test zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeitsbelastbarkeit (BRICKENKAMP 1975) wurde eingesetzt zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Der Proband muss aus 47 Zeichen, verteilt auf 14 Testzeilen durch Unterstreichen das Zeichen "d" von ähnlich aussehenden Buchstaben ("p", etc.) in einer vorgegebenen Bearbeitungszeit von vier Minuten und vierzig

Sekunden unterscheiden. Somit wird eine schnelle und sichere Diskrimination visuell ähnlicher Items gefordert. Zur Analyse der Aufmerksamkeitsleistung wurde der standardisierte "GZ-F"-Wert des Tests herangezogen. Dieser Parameter liefert als Zahlenwert eine um die Fehlerzahl korrigierte Gesamtleistung des Probanden. Der "GZ-F"-Wert wurde durch umfangreiche Voruntersuchungen mittels Standardisierungsstichproben auf entsprechende Standardwerte mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 10 normiert (BRICKENKAMP 1975). Untersuchungen an erwachsenen, chronisch schizophren erkrankten Patienten zeigten im d_2 -Test eine im Vergleich zur Eich-Stichprobe signifikant schlechtere Aufmerksamkeitsbelastbarkeit und Konzentrationsleistung (BRICKENKAMP 1975). Verlaufsuntersuchungen unter Verwendung des Testes bei an Schizophrenie erkrankten Jugendlichen (MÜLLER 1988, MARTIN 1991) zeigen bei eingetretener Verbesserung der Psychopathologie eine weiterhin persistierende Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, die signifikant von der Eich-Stichprobe abweicht.

4.4 Statistische Verfahren

Folgende statistische Verfahren gelangten im Rahmen der Untersuchung für die Datenanalyse zur Anwendung (JANSSEN und LAATZ 1994):

4.4.1 Signifikanztests

In Signifikanztests geht es um den Vergleich von Variablenzusammenhängen in einer Stichprobe und einer Grundgesamtheit. In der Regel wird über einen vermuteten Nichtzusammenhang in der Grundgesamtheit eine Null-Hypothese (H_0) formuliert und dann getestet, ob es Zusammenhänge in der Stichprobe gibt, deren Ausmaß ausreicht, um die Null-Hypothese mit einer genügend kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit verwerfen zu können. Dabei wird das zulässige Wertintervall eines Zusammenhangs, in dem die Stichprobendaten liegen dürfen um die Null-Hypothese beibehalten zu können, als Konfidenzintervall bezeichnet. Zur Beschreibung der Art und Strenge des Zusammenhangs der Variablen sind Zusammenhangsmaße gebildet, die Auskunft über die Richtung und das Konzept der Korrelation geben. Variablen sind positiv korreliert, wenn niedrige (hohe) Werte auf der einen Variablen tendenziell auch niedrige (hohe) Werte auf der anderen nach sich ziehen. Umgekehrt sind sie negativ korreliert, wenn niedrige Werte auf der einen

tendenziell mit hohen Werten auf der anderen verbunden sind. Als Rangkorrelationsmaß gilt der Rangkorrelationskoeffizient RHO nach SPEARMAN. Hierbei werden die Fälle nach ihrer Position geordnet.

Der PEARSONSche (Produkt-Moment-) Korrelationskoeffizient ist ein Maß für Richtung und Stärke einer linearen Beziehung zwischen zwei Variablen. Ein negatives Vorzeichen steht für eine negative, ein positives für eine positive Beziehung.

Bei der Testung bzw. dem Vergleich der Mittelwerte jeweils zweier Gruppen (z. Bsp.: Ersterkrankungsalter $< / > 14$ Jahre, Dauer der Prodromalphase $< / > 1$ Monat) haben wir bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (= Fehler 1. Art) einen wahren Unterschied angenommen ($p < 0.05$). Dabei bedeutet p den p-Wert ohne alpha-Korrektur.

Die p- Werte und Signifikanzen sind somit nur beschreibend zu verstehen.

Für eine interferenzstatistische Betrachtung ist eine alpha- Korrektur nach BONFERRONI-HOLM durchzuführen. Dies bedeutet, dass die p-Werte, die sich bei zweiseitiger Prüfung ohne alpha-Korrektur bezüglich multipler Testung ergeben, in einer aufsteigenden Reihenfolge geordnet werden und sequenziell mit den Schranken $\alpha_{-1} = \alpha/N$, $\alpha_{-2} = \alpha/N-1$, $\alpha_n = \alpha/N-n+1$ verglichen werden. Die Testentscheidung wird jetzt so lange für alle Elementarhypothesen durchgeführt, bis die erste Testentscheidung nicht mehr verworfen werden kann. Hier stoppt die Prozedur dann, es wird auch keine weitere Elementarhypothese mehr abgelehnt (LEHMACHER 1987). Zur Untersuchung des Einflusses der diskreten Variablen auf die untersuchten psychopathologischen Scores wurde zur endgültigen Signifikanzprüfung folgendes Verfahren verwendet: Für jeden Patienten wird der Mittelwert über sechs Testungen gebildet und anhand dieses reduzierten Datensatzes die gestellte These mit dem Mediantest überprüft. Eine explorative multiple Regression wurde zur Vorhersage des spekulativen Wertes aufgrund mehrerer Prädiktorvariablen bestimmt.

Zusammenfassend soll betont werden: Da die angegebenen p-Werte für multiples Testen nicht korrigiert sind, müssen sie als nominelle Werte angesehen werden. Entsprechend besitzen die Korrelationskoeffizienten nur deskriptiven Charakter.

Insofern sind die Ergebnisse nur als explorative Aussagen zu werten. Bei der Populationsgröße von $n=40$ übersteigt die Anzahl der Tests (56), resultierend aus der Kombination von 8 Einflussgrößen und 7 Zielvariablen, die statistische

Belastbarkeit der Stichprobengröße. Alle Formulierungen im Zusammenhang mit dem Begriff der Prädiktion sind also im Sinne von “Bedeutung haben für“ zu verstehen. Die sogenannten Prädiktoren geben lediglich eine Tendenz an.

Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test (Anpassungstest) dient zur Klärung der Frage, ob zwei nominalskalierte Variable voneinander unabhängig sind oder nicht. (Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest). Hier geht es darum, ob sich für eine Zufallstichprobe eine Variable in ihrer Häufigkeitsverteilung signifikant von erwarteten Häufigkeiten der Grundgesamtheit unterscheidet. Die erwarteten Häufigkeiten können gleichverteilt sein oder einer anderen Verteilung folgen.

Median-Test

Der Mediantest prüft in Erweiterung der Fragestellung für den Fall von zwei unabhängigen Stichproben, ob sich Stichproben (Gruppen) unterscheiden oder nicht. Es wird die Hypothese geprüft, ob die Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit kommen hinsichtlich der Frage, ob sie aus Grundgesamtheiten mit gleichen Medianen kommen.

4.4.2 Lineare (bivariate und multivariate) Regressionsanalyse

Mit diesem statistischen Verfahren, einem linearen Abhängigkeitsmodell, wird die Veränderung einer oder mehrerer Kriteriumsvariablen Y_k (abhängige Variablen) auf den Einfluss einer oder mehrerer X_k (unabhängige Variablen) zurückgeführt. Dabei wird davon ausgegangen, dass der jeweilige Einfluss linear verläuft, d.h. verändert sich X um einen konstanten Betrag, so muss der Einfluss auf Y ebenfalls konstant bleiben, so dass er in Form eines Effekt – Koeffizienten berechnet werden kann. Die Stärke, mit der ein als linear bestimmter Einfluss auf die jeweilige Kriteriumsvariable wirkt, kann mit dem Verfahren der Kleinst-Quadrat-Methode geschätzt werden. Die Regressionsanalyse dient auch der Überprüfung von Hypothesen. Dabei wird die sogenannte H_0 -Hypothese geprüft, d.h. die Annahme, dass zwischen den Variablen kein linearer Zusammenhang besteht. Dieser wird eine Alternativhypothese, H_1 -Hypothese, gegenübergestellt. Ist der Regressionskoeffizient $=0$, so besteht kein linearer Zusammenhang. Ist er >0 , so liegt ein positiver Korrelationszusammenhang vor, ist er <0 , besteht ein negativer. P gibt die kleinstmögliche Irrtumswahrscheinlichkeit an, mit der die Null-Hypothese im Test zurückgewiesen werden kann.

Alle statistischen Auswertungen wurden durch Herrn Dipl. math., Dr. rer. nat. Cornelius Gutenbrunner und Herrn Dr. med. Christian Fleischhaker durchgeführt. Weitere statistisch wertvolle Hinweise verdanke ich Herrn Dr. med. Frey.

5. DESKRIPTIVE DATEN DER PATIENTEN

Die Stichprobe umfaßte 40 Jugendliche bzw. junge Erwachsene, die sich aufgrund der Erkrankung an einer schizophrenen (n=37) und schizoaffectiven (n=3) Erkrankung entsprechend den Diagnose-Kriterien des DSM-III-R bzw. ICD 10 einer rehabilitativen Maßnahme in dem Heilpädagogischen Kinder- und Jugendwohnheim Leppermühle unterziehen mussten.

5.1 Alters- und geschlechterspezifische Verteilung

(unter dem Aspekt unterschiedlicher Medikationsgruppen)

Die Gruppe setzte sich zusammen aus 22 männlichen (55 %) und 18 weiblichen Rehabilitanden (45 %) mit einem Altersspektrum zwischen 14 und 22 Jahren. (*Tabelle 5.1*) Bei sonst identischen Rehabilitationsbedingungen unterschieden sie sich hinsichtlich der Medikation (*Tabelle 5.1*). Während 20 Adoleszente (50 %) mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin therapiert wurden (Behandlungsgruppe A), erhielten die anderen konventionelle Neuroleptika (Behandlungsgruppe B).

In der Gesamtstichprobe fanden sich acht Patienten, die vor Beendigung des 14. Lebensjahres erkrankt waren, gegenüber 32 Jugendlichen, die bei **Ersterkrankung**, d.h. zu Beginn der ersten Episode, älter als 14 Jahre alt waren. Bezüglich der beiden Trennkriterien Medikation und Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Zum **Zeitpunkt erster schizophrenietypischer prodromaler Phänomene** betrug das Durchschnittsalter der untersuchten Stichprobe $14,8 \pm 1,8$ Jahre, wobei sich keine bedeutsamen geschlechterspezifischen Unterschiede ergaben.

Bei **Aufnahme in die "Leppermühle"** betrug das Alter der Jugendlichen $17,5 \pm 1,7$ Jahre, wobei zwischen dem Alter der Jungen ($17,6 \pm 1,6$ Jahre) und dem der Mädchen ($17,3 \pm 1,8$ Jahre) kein wesentlicher Unterschied bestand (*Tabelle 5.1*). Ebenso ließ sich bezüglich der Medikationsgruppen keine statistisch relevante Differenz ermitteln. Das Aufnahmealter der Gruppe A betrug $17,7 \pm 1,7$ Jahre im Vergleich zur Gruppe B mit $17,3 \pm 1,7$ Jahren.

Zum Zeitpunkt des **Eintritts in die prospektive Studie** (EPU) betrug das Durchschnittsalter $19,1 \pm 2,2$ Jahre. Dabei unterschied sich das Lebensalter der Behandlungsgruppe A ($19,5 \pm 2,1$ Jahr) nicht statistisch relevant von dem der Behandlungsgruppe B ($18,8 \pm 2,3$ Jahre). Bis dahin waren seit dem Auftreten schizophreientypischer Symptome durchschnittlich $4,3 \pm 2,2$ Jahre vergangen. Die männlichen Jugendlichen waren damals mit einer Erkrankungsphase von $4,6 \pm 2,6$ Jahren etwas länger erkrankt als die weiblichen ($3,8 \pm 1,6$ Jahre).

Bezüglich des Zeitraumes der vorangegangenen **Rehabilitationsmaßnahme** (Tabelle 5.1) ergaben sich weder medikations- noch geschlechterspezifisch relevante Unterschiede. Die Clozapin-behandelten Jugendlichen hatten vor Studienbeginn mit $22,1 \pm 18,7$ Monate im Verhältnis zur Vergleichsgruppe mit $18,6 \pm 16,7$ Monaten - bereits geringfügig länger an dem Reha-Programm teilgenommen, ebenso wie die männlichen Patienten mit $20,4 \pm 17,5$ Monaten gegenüber den weiblichen ($20,3 \pm 18,8$ Monate).

Die **erste stationäre Einweisung** infolge der schizophrenen Erkrankung erfolgte mit durchschnittlich $15,6 \pm 1,5$ Jahren. Dieser Zeitpunkt gilt auch als der Beginn der ersten Episode. Erstmals neuroleptisch behandelt wurden die Jugendlichen im durchschnittlichen Alter von $15,7 \pm 1,5$ Jahren – gruppenspezifisch signifikante Abweichungen ließen sich jeweils nicht eruieren. Bei Erstapplikation von Clozapin hatten die betroffenen Patienten inzwischen ein Alter von im Durchschnitt 17,5 Jahre erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt waren sie im Schnitt $21,8 \pm 19,9$ Monate mit konventionellen Neuroleptika behandelt worden. Insgesamt war bis zum Eintritt in die prospektive Untersuchung über einen mittleren Zeitraum von $41,4 \pm 21,6$ Monaten eine neuroleptische Medikation verordnet worden. Die mit Clozapin therapierte Gruppe zeigte mit durchschnittlich $45,7 \pm 22,6$ Monaten im Verhältnis zur Vergleichsgruppe zu Studienbeginn eine um ca. acht Monate länger vorausgehende Behandlungsphase. Die Dauer der Vorbehandlung mit Clozapin belief sich bis zur Erfassung geschlechterunabhängig auf ca. $23,9 \pm 14,7$ Monate.

Alter und Geschlecht	Nges	%	N♂	%	N♀	%	Gruppe A	%	Gruppe B	%
	40	100	22	55	18	45	20	50	20	50
A _{LM}	17,5	1,7	17,6	1,6	17,3	1,8	17,7	1,7	17,3	1,7
A _{EPU}	19,1	22	19,3	2,4	18,9	2,0	19,5	2,1	18,8	2,3
D _{REHA}	20,4	17,5	20,4	17,5	20,3	18,8	22,1	18,7	18,6	16,7

Tab. 5.1: Alters- und Geschlechterverteilung

A_{LM} = durchschnittliches Alter bei Aufnahme in die Leppermühle (in Jahren)

A_{EPU} = durchschnittliches Alter bei Eintritt in die prospektive Untersuchung (in Jahren)

D_{Reha} = durchschnittliche Rehabilitationsdauer (in Monaten)

Gruppe A = Pharmakotherapie mit Clozapin

Gruppe B = Pharmakotherapie mit typischen Neuroleptika

5.2 Subtyp- und verlaufstypspezifische Diagnosenverteilung

Unter dem Aspekt der Subtypspezifität stellte sich das diagnostische Spektrum auf der Grundlage der Klassifikation nach ICD 10 folgendermaßen dar: Während in der Kategorie "Schizophrenie" 28 Jugendliche (davon 17 Jungen und 11 Mädchen), an einer paranoiden Psychose erkrankt waren, wurde der hebephrene Typus nur in acht Fällen (davon jeweils vier Jungen und Mädchen) diagnostiziert. Dem Subtyp der Schizophrenia simplex konnte ein Patient zugeordnet werden. Nur drei Patienten konnten unter die Rubrik „Schizoaffektive Störungen“ (ICD 10 F 25), gegenwärtig manisch (2 Mädchen), bzw. gegenwärtig depressiv (1 Mädchen) subsumiert werden (*Tabelle 5.2*). Geschlechterspezifisch ist von statistischer Relevanz, dass knapp 80 % der Jungen gegenüber 60 % der Mädchen die paranoide Form aufwiesen. Die Kategorisierung der Verlaufstypen bringt zur Darstellung, dass die überwiegende Patientenzahl (29) - entsprechend der ICD 10 - bzw. DSM-III-R-Kriterien - kontinuierlich bzw. chronisch erkrankt war (72,5 %). In der Phase einer akuten Exazerbation vor dem Hintergrund einer bereits chronischen, d.h. länger als zwei Jahre andauernden Entwicklung, wurden zu Beginn der Studie drei Jugendliche erfasst. Demgegenüber befanden sich fünf Patienten im subchronischen Stadium, d.h. die Erkrankungsdauer betrug mindestens ein halbes, jedoch weniger als zwei Jahre. Symptomfreiheit wiesen nur drei Rehabilitanden auf - sie konnten unter der Kategorie "in Remission" (DSM-III-R) erfasst werden. Mittels der weiter differenzierenden Rubrik "unvollständige Remission" (ICD 10) ließen sich 14 Adoleszente bei Symptomarmut einem prognostisch relativ günstigen Verlaufstyp zuordnen.

Subtyp- und Verlaufstyp-spez. Diagnosenverteilung		Nges %		N♂ %		N♀ %		Gruppe A %		Gruppe B %	
I	20,0	28	70	17	42,5	11	27,5	17	42,5	11	27,5
C	20,1	8	20	4	10	4	10	3	7,5	5	12,5
D	20,6	1	25	/	/	/	/	/	/	1	2,5
10	25,0	3	7,5	/	/	3	7,5	/	/	3	7,5
D	0,01	5	12,5	4	10	1	4	2	5	3	7,5
S	0,02	29	72,5	16	40	13	/	17	42,5	12	30
M	0,04	3	7,5	1	25	2	5	/	/	3	7,5
R	0,5	3	7,5	1	25	2	5	/	/	3	7,5

Tab. 5.2: Diagnosen-Verteilung nach ICD 10 und DSM III R zu Beginn der prospektiven Untersuchung

Gruppe A – Pharmakotherapie mit Clozapin

Gruppe B – Pharmakotherapie mit typischen Neuroleptika

5.3 Prämorbid Entwicklung

Unter Fokussierung der Entwicklung der später Erkrankten in der Kindheit und beginnenden Adoleszenz ließen sich zwei Maxima erster psychischer Auffälligkeiten eruieren. Der erste zeitliche Gipfel lag um das 6. Lebensjahr, wobei sich weder medikations- noch geschlechterspezifische Unterschiede ergaben. Der zweite Kumulationspunkt ergab sich bei einem Durchschnittsalter von $11,5 \pm 4,7$ Jahren, die Jungen unterschieden sich mit $11,9 \pm 4,1$ Jahren nicht von den Mädchen mit $11,2 \pm 4,7$ Jahren. Auch die später mit Clozapin Behandelten wiesen im Vergleich zu den konventionell Behandelten keine Unterschiede auf. Dabei hatten neun Kinder (22,5 %) überhaupt keine Auffälligkeiten gezeigt. Legt man eine Differenzierung in intro- bzw. extraversive Symptome zugrunde, so lassen sich 17 Kinder (42,5 %) der ersten Gruppe und 4 Kinder (10 %) der letzteren zuordnen. In 25 % der Fälle kam es zur Belastung mit sowohl intro- als auch extraversiven Erscheinungsbildern. Ein Defizit in der psychomotorischen Entwicklung konnte bei 14 Kindern (35 %) diagnostiziert werden. Unter dem Aspekt der intellektuellen Entwicklung fiel in der Gesamtstichprobe die relativ hohe Repräsentanz einer niedrigen Intelligenz ($IQ < 85$) auf. Diese Gruppe (15 Patienten) betrug einen Anteil von 37,5 % im Vergleich zu 57,5 % der im Normbereich liegenden Intelligenz (85 bis 115). Jeweils ein Junge und ein Mädchen hoben sich von der Gesamtstichprobe durch ihre überdurchschnittliche Intelligenz ab. Ein relativ hoher Prozentsatz (27%) wies in der Vorgeschichte eine Affektion des Gehirns auf (z.Bsp. EEG – Veränderungen, vergrößerte Hirnventrikel laut CT-Befund, anamnestisch Meningitiden). (Tabelle 5.3)

Prämorbid Entwicklung	Nges.	%	N♂	%	N♀	%
introversive Symptome	17	42,5	6	27	11	61
extraversive Symptome	4	10	2	9	2	11
introversive und extraversive Symptome	10	25	9	40	1	5
Plus-Symptome	9	22,5	5	22	4	22
psychomotorische Entwicklungsdefizite	14	35	9	40	5	27
hohe Intelligenz IQ >115	2	5	1	4	1	5
durchschnittliche Intelligenz > 85	23	57,5	17	77	6	33
niedrige Intelligenz < 85	15	37,5	4	18	11	60
Hinweise auf Hirnerkrankungen	13	32	8	36	5	27

Tab. 5.3: Prämorbid Entwicklung

5.4 Psychosoziale Belastungsfaktoren

Der Anteil getrennt lebender Eheleute (n=6, 15 %) und geschiedener (n=5, 12,5 %) war von großer Bedeutung. Fünf Patienten (12,5 %) hatten den Tod von Vater oder Mutter hinnehmen müssen, 12 Kinder (30 %) erlebten einen drogen- oder alkoholabhängigen Elternteil. An Schizophrenie erkrankte Angehörige ersten Grades hatten 17,5 % (7 Patienten). Bezüglich der Gesamtbelastung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen.

5.5 Soziodemographische Daten

In der Stichprobe wiesen nur 26 junge Erwachsene einen Schulabschluß auf, davon acht einen Sonder-, 14 einen Haupt-, vier einen Realschulabschluß, sieben hatten ohne Abschluß die Schule verlassen, sieben weitere befanden sich noch in Schulausbildung. Dementsprechend hatten wenige eine Berufsausbildung begonnen oder abgeschlossen. Das Ausbildungsniveau der Eltern reichte von Sonderschule ohne Abschluß bis zu einem abgeschlossenen Hochschulstudium. Die Mehrzahl besaß einen Haupt- bzw. Sonderschulabschluß. Als angelernt beschäftigt galten 11 Elternteile, sechs arbeiteten in akademischen Berufen, 11 als Büro- oder Verwaltungsangestellte, in der Landwirtschaft drei, als Handwerker vier und als Arbeiter fünf. Sechs Väter besaßen bereits Rentnerstatus, 13 Mütter waren Hausfrauen. Die Daten konnten nicht komplett erhoben werden. Unter dem Aspekt der Beziehungsgestaltung zu Vertretern des jeweils anderen Geschlechtes ergab sich, dass die meisten jungen Heranwachsenden noch niemals eine Beziehung für eine Dauer von mehreren Wochen eingegangen waren, bzw. noch nie den Versuch der Kontaktaufnahme unternommen hatten. Hierbei verhielten sich die männlichen Jugendlichen noch zurückhaltender als die weiblichen.

5.6 Parameter des Krankheitsverlaufs

5.6.1 Analyse möglicher Auslösefaktoren

Bei der Analyse des Ereignisvorfeldes kristallisierten sich im wesentlichen drei verschiedene Auslösemomente heraus. Bei insgesamt neun Patienten trugen maßgeblich entweder berufliche oder familiäre Konflikte zur akuten Exazerbation bei. Die weitere Differenzierung ergab keine signifikanten Unterschiede. Veränderungen der Lebensumstände (Schul- bzw. Berufslaufbahn sowie Wohnortswechsel) waren bei einem Jugendlichen anzuführen. Bei 60 % der Jugendlichen ließen sich keine konkreten Auslösefaktoren erkennen, in 15 % der Fälle ließen sich diverse andere psychosoziale Belastungsfaktoren eruieren. (Tabelle 5.4)

Auslöser der ersten Episode und Geschlecht	Geschlecht					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N♂	%	N♀	%	Nges.	%
Auslöser						
keine erkennbaren	16	72	8	44	24	60
familiäre Spannungen	3	13	1	5	4	10
schulische Überforderung/Konflikte	2	9	3	16	5	12
stattgehabte Änderung der Lebensumstände	0	0	1	5	1	2
andere Umstände	1	4	5	27	6	15

Tab. 5.4: Mögliche Auslöser der ersten Episode

5.6.2 Anzahl der stationär behandelten Rezidive

Unter dem Aspekt der Behandlungsnotwendigkeit bis zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung des Follow-up konnte für die konventionell Behandelten mit durchschnittlich zwei stationären Aufenthalten (insgesamt 44) eine niedrigere stationäre Aufnahmefrequenz ermittelt werden als bei dem vergleichbaren Patientenkollektiv mit durchschnittlich drei Einweisungen (insgesamt 61). Verdeutlicht wird dieser Sachverhalt nochmals durch die Tatsache, dass bei 95 % der Behandlungsgruppe B nicht mehr als drei - bei 35 % der Clozapin-Medizierten jedoch vier und mehr stationäre Aufnahmen erfolgten. Mit einer Streubreite von einem bis zwölf Krankenhausaufenthalten und einem Durchschnittswert von $2,7 \pm 2,4$ unterschieden sich die Patienten nur geringfügig von den Patientinnen mit einem Spektrum von eins bis fünf - und durchschnittlich $2,6 \pm 1$ stationären Behandlungen. (Tabelle 5.5)

Anzahl psychiatrischer stationärer Aufenthalte bis zum Studieneintritt und Medikationsgruppen	Medikationsgruppen bei erster Testung					
	typische Neuroleptika		Clozapin			
	N♂	%	N♀	%	Nges	%
Anzahl stationärer Aufenthalte						
1	3	15	4	20	7	17
2	11	55	6	30	17	42
3	5	25	3	15	8	20
4	1	5	5	25	6	15
5	0	0	1	5	1	2
12	0	0	1	5	1	2
alle Patienten	20	100	20	100	40	100

Tab. 5.5: Anzahl psychiatrischer stationärer Aufenthalte und Medikationsgruppen

5.6.3 Determinanten der Ersterkrankungsepisode

Entwicklung der ersten Episode – Art des Beginns

Hinsichtlich der Protrahenz der **Prodromalphase** ließen sich drei verschiedene Anbahnungszeiträume gegeneinander abgrenzen. Bei sieben Patienten entwickelte sich die Symptomatik bis zur ersten akuten Episode innerhalb von sieben Tagen. Die konventionell Behandelten erlebten zu 15 % einen plötzlichen Krankheitsbeginn im Vergleich zur Clozapingruppe mit 20 %. Geschlechterspezifisch erkrankten 9 % der männlichen im Vergleich zu 27 % der weiblichen Probanden akut. Subakut, d.h. mit einer Symptomausbildung zwischen einer Woche und einem Monat, fand die Entwicklung bei jeweils zwei männlichen und weiblichen Patienten statt. Konventionell Behandelte (n=3) unterschieden sich nicht wesentlich von ihren Mitpatienten unter Clozapintherapie (n=1). Mit schleichendem Beginn über einen Zeitraum von mehr als einem Monat vollzog sich die psychopathologische Veränderung bei insgesamt 29 Jugendlichen (72 %). Hierunter fanden sich 18 junge Männer und 11 heranwachsende Frauen.

Symptombelastung zu Beginn und am Ende der ersten Episode

a.) Darstellung anhand des SANS– und SAPS– Scores

Der anhand des Datenmaterials retrospektiv ermittelte Verlauf der ersten Episode lässt einen deutlichen Rückgang der Symptomatik erkennen. *Abbildung 5.1* zeigt die positiven Symptome zu Beginn und am Ende der ersten Episode. Wie die Zuordnung anhand der Winkelhalbierenden zeigt, kommt es im Verlauf der ersten Episode zu einer deutlichen Abnahme der positiven Symptome. Es überwiegt der Mischtyp (TypIII), nur zwei Patienten lassen sich dem TypII der Schizophrenie zuordnen. Die Symptomreduktion der positiven Symptomatik zwischen Beginn und Ende der ersten Episode ist dabei hochsignifikant (Wilcoxon-Matched-Pairs Test; $p < 0.001$).

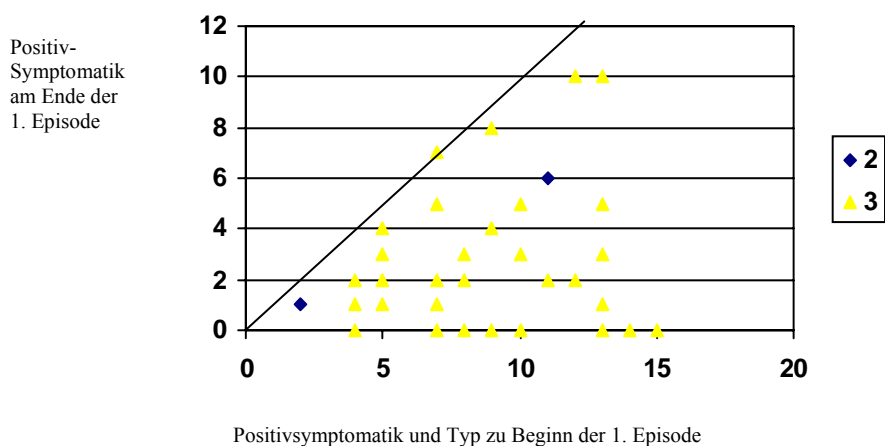


Abb. 5.1: Entwicklung der Positivsymptomatik (SAPS) innerhalb der ersten Krankheitsepisode. Dargestellt sind negativer Typ (II) und Mischtyp (III), (n=40), (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test: $p < 0.001$).

Den Zusammenhang für die Negativsymptomatik stellt die *Abbildung 5.2* dar. Auch hier zeigt sich eine deutliche Symptomreduktion im Verlauf der ersten Episode ($p < 0.001$; Wilcoxon-Matched-Pairs Test), das Ausmaß der Symptombelastung am Ende der ersten Episode ist jedoch nicht unerheblich.

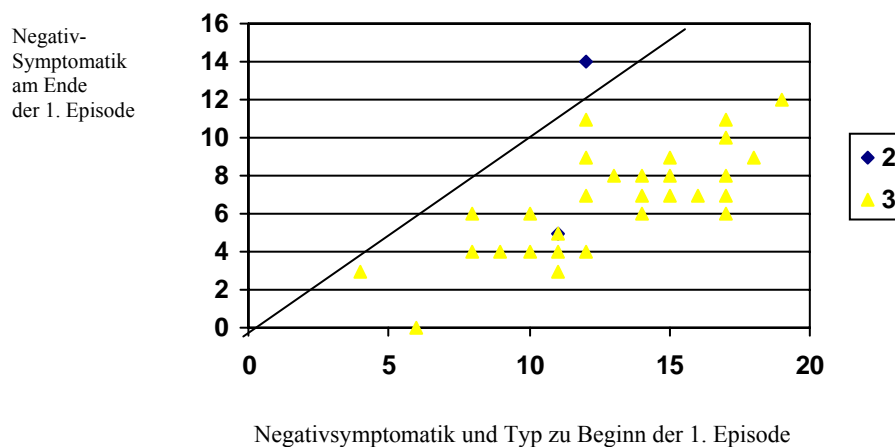


Abb. 5.2: Verteilung negativer Symptome (SANS) innerhalb der Stichprobe (n=40) zu Beginn und am Ende der ersten Krankheitsepisode. Dargestellt sind negativer Typ (II) und Mischtyp (III) der Schizophrenie.
Symptomreduktion negativer Symptome (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test: $p < 0.001$)

b.) Darstellung anhand einzelner Symptome

Aus den *Tabellen 5.6 und 5.7* wird deutlich, dass sich die Tendenz der ersten Episode bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns hin fortsetzt. Während sich bei Erstmanifestation zu Beginn der Episode 37 Behandlungsfälle (92,5 %) dem TypIII nach ANDREASEN zuordnen ließen, waren es später am Ende der Episode 27 Patienten (67,5 %). Auch die verbleibende Anzahl verteilte sich zu allen Zeitpunkten in vergleichbarer Relation, wobei die Symptomatik nur in zwei Fällen bei Eintritt in die prospektive Untersuchung dem TypI entsprach. Ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in Remission. Geschlechter- bzw. medikationsspezifische Unterschiede ließen sich nicht feststellen. Betrachtet man die Veränderungen der Symptomatik im Laufe der ersten Episode, so hat in neun Kasuistiken ein Kategorienshift stattgefunden, wobei es nur eine unidirektionale Entwicklung vom TypIII bis hin zum TypII gab. Bei detaillierter Analyse der Symptomkonstellation gestaltete sich das Spektrum der psychopathologischen Phänomene zu Beginn und am Ende der ersten Episode folgendermaßen:

Während zu Beginn der 1. Episode 45 % der Patienten Halluzinationen boten, waren diese am Ende der 1. Episode nur noch in 5 % der Fälle zu beobachten. Ähnlich verhält sich der Sachverhalt in Bezug auf die Items „Wahnvorstellungen“ (47,5 % im Vergleich zu 10 %), „positive formale Denkstörungen“ (47,5 % im Vergleich zu 17 %). 95 % der Jugendlichen zeigten „bizarres Verhalten“, was zwar mit rückläufiger Tendenz jedoch zu einem hohen prozentualen Anteil noch mit abklingender akuter Episode zu verzeichnen war (77 %). Vielleicht lässt sich aufgrund dieser Beobachtungen auch die Zuordnung des Items zur Kategorie der „Positiv-Symptomatik“ in Frage stellen. Während „Halluzinationen“ und „Wahn“ auf die Typen II und III am Ende relativ gleich verteilt sind, positive formale Denkstörungen sich nur bei 25 % des Typ III-Patienten finden, wurde bei 50 % der Typ II-Probanden „bizarres Verhalten“ geratet im Vergleich zur Typ III-Gruppe mit einem Anteil von annähernd 100 %. (Tabellen 5.6 und 5.7)

Positiv-symptomatik und Typ nach ANDREASEN zu Beginn der 1. Episode	Typ zu Beginn der 1. Episode							
	I		II		III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N.	%
Halluzinationen	0	0	1	50	17	45	18	45
Wahn	1	100	1	50	17	45	19	47
bizarres Verhalten	1	100	2	100	35	94	38	95
positive formale Denkstörungen	0	0	0	0	19	51	19	47
Inadäquater Affekt	0	0	0	0	6	16	6	15
alle Patienten	6	100	2	100	37	100	40	100

Tab. 5.6: Positive Symptome und Typzuordnung I–III nach ANDREASEN zu Beginn der ersten Episode

Positiv-symptomatik und Typ nach ANDREASEN am Ende der 1. Episode	Typ am Ende der 1. Episode									
	Remission		I		II		III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N.	%
Halluzinationen	0	0	0	0	1	10	1	3	2	5
Wahn	0	0	0	0	1	10	3	11	4	10
bizarres Verhalten	0	0	0	0	5	50	26	96	31	77
positive formale Denkstörungen	0	0	0	0	0	0	7	25	7	17
inadäquater Affekt	0	0	0	0	0	0	2	7	2	5
alle Patienten	2	100	1	100	10	100	27	100	40	100

Tab. 5.7: Positive Symptome und Typzuordnung I–III nach ANDREASEN am Ende der ersten Episode

In Bezug auf das Spektrum der **Minussymptomatik** bietet sich folgendes Verteilungsmuster. (Tabellen 5.8 und 5.9) In der gesamten Kategorie ist der Rückgang der Symptomatik wesentlich geringfügiger ausgeprägt (z.B. abgeflachter Affekt 85 % im Vergleich zu 70 %; Alogie 60 % im Vergleich zu 35 %; sozialer Rückzug 95 % im Vergleich zu 87 % und Aufmerksamkeitsstörung fast gleichbleibend 77:75 %), so dass nach Ablauf der Episode weiterhin eine hohe Belastung hinsichtlich der Minussymptomatik zu verzeichnen ist.

Negativsymptomatik und Typ nach ANDREASEN zu Beginn und am Ende der 1. Episode	Typ zu Beginn der 1. Episode							
	I		II		III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Abgeflachter Affekt	0	0	2	100	32	86	34	85
Alogie	0	0	1	50	23	62	24	60
Anergie	0	0	2	100	30	81	32	80
Anhedonie	0	0	2	100	36	97	38	95
Aufmerksamkeit	0	0	2	100	29	78	31	77
alle Patienten	6	100	2	100	37	100	40	100

Tab. 5.8: Negative Symptome und Typzuordnung I–III nach ANDREASEN zu Beginn der ersten Episode

Negativsymptomatik und Typ nach ANDREASEN am Ende der 1. Episode	Typ am Ende der 1. Episode									
	Remission		I		II		III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Abgeflachte Affekt	0	0	0	0	8	80	20	74	28	70
Alogie	0	0	0	0	5	50	9	33	14	35
Anergie	0	0	0	0	6	60	24	88	30	75
Anhedonie	0	0	0	0	10	100	25	92	35	87
Aufmerksamkeit	0	0	0	0	8	80	22	81	30	75
alle Patienten	2	100	1	100	10	100	27	100	40	100

Tab. 5.9: Negative Symptome und Typzuordnung I–III nach ANDREASEN am Ende der ersten Episode

5.6.4 Symptombelastung der ersten Episode anhand der Klassifikation nach ANDREASEN im Vergleich zum Zeitpunkt des Eintritts in die prospektive Untersuchung

Aus der *Abbildung 5.3* wird deutlich, dass sich die Tendenz des Ausprägungsgrades der Positiv-und Negativsymptomatik zu Beginn der ersten Episode bis zum Beginn der prospektiven Untersuchung hin fortsetzt.

Es wird deutlich, dass bis zum ersten Untersuchungszeitpunkt des Follow-up nach durchschnittlich $4,3 \pm 2,2$ Jahren Krankheitsdauer inzwischen eine deutliche Reduktion sowohl positiver, als auch negativer Symptome stattgefunden hat. Die Ergebnisse sind hochsignifikant ($p < 0.001$; Wilcoxon-Matched-Pairs-Test).

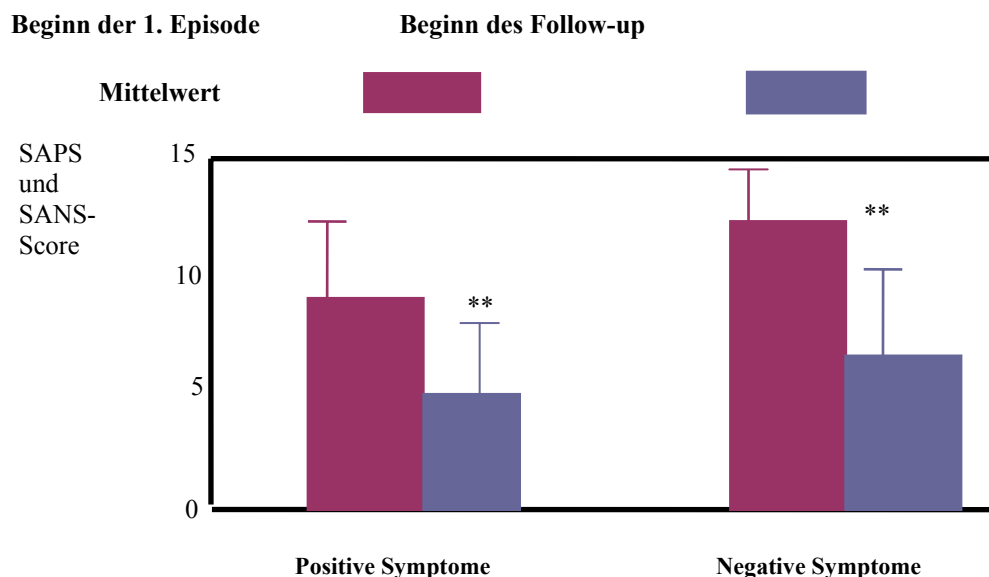


Abb. 5.3: Vergleichende Darstellung der Belastung mit positiven (SAPS) und negativen Symptomen (SANS), deutliche Symptombreduktion zu Beginn des follow-up im Vergleich zum Beginn der ersten Episode (n=40). (Wilcoxon-Matched-Pairs-Test: $p < 0.001$).

Vergleicht man hingegen die Symptomausprägung am Ende der ersten Episode mit der Belastung an positiven und negativen Symptomen zu Beginn der Follow-up-Studie, so stellt sich das Ausmaß der Negativsymptomatik nahezu unverändert dar, während im Hinblick auf die Positivsymptomatik eine Zunahme bzw. deutliche Fluktuation zu verzeichnen ist. (*Abbildung 5.4*)

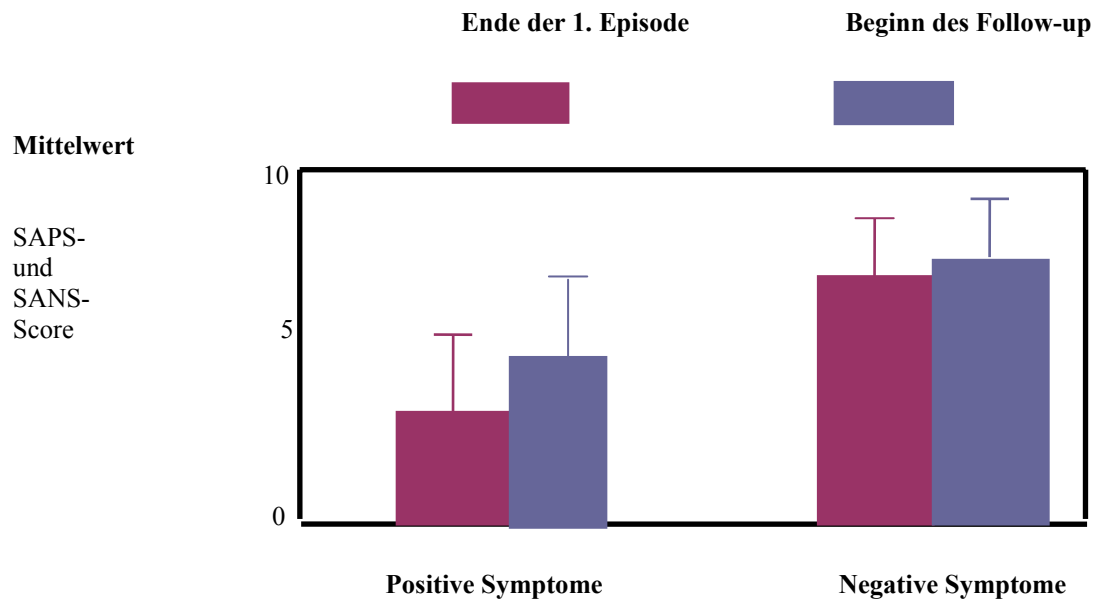


Abb. 5.4: Vergleichende Darstellung der Belastung mit positiven (SAPS) und negativen Symptomen (SANS) am Ende der ersten Episode und zu Beginn der prospektiven Untersuchung nach durchschnittlich 4,3 Jahren Erkrankungsdauer (n=40).

Diesen Ergebnissen zufolge scheint das psychopathologische Zustandsbild nach erfolgter Therapie und Abklingen der Akutsymptomatik von größerer prognostischer Aussagekraft zu sein als das Symptomspektrum, wie es sich bei Erstmanifestation unbeeinflusst darstellt. Hierzu sei auf den Ergebnisteil verwiesen. Die Entwicklung der Typzuordnung nach ANDREASEN bis zum Beginn der prospektiven Untersuchung ist in *Tabelle 5.8* zusammenfassend dargestellt. Die bisher beschriebene Tendenz setzt sich gleichbleibend fort.

TYP-VERTEILUNG nach ANDREASEN zu unter- schiedlichen Zeitpunkten	Beginn 1. Episode		Ende der 1. Episode		Beginn der prospekt. Untersuchung	
	N	%	N	%	N	%
Typ I	1	2,5	1	2,5	2	5
Typ II	2	5	10	25	10	25
Typ III	37	92,5	27	67,5	27	67,5
Remission	/	/	2	5	1	2,5

Tab. 5.10: Verteilung der Klassifikationstypen nach ANDREASEN zu Beginn und am Ende der 1.Episode sowie zu Beginn der prospektiven Untersuchung

6. ERGEBNISSE

6.1 Deskriptive Ergebnisse der Nachuntersuchung

6.1.1 Psychopathologische und soziodemographische Parameter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Zum Katamnesezeitpunkt betrug das Durchschnittsalter der an Schizophrenie erkrankten jungen Erwachsenen 23,4 (\pm 2,3) Jahre bei einer Streubreite von 18,3 bis 27,6 Jahren. Zum Zeitpunkt der Ersterkrankung waren die Jugendlichen im Durchschnitt 14,9 (\pm 1,8) Jahre alt, der Jüngste von ihnen 9,7; der Älteste 17,9 Jahre. Dabei waren die meisten ($n=15$) zwischen 22 und 23 Jahren alt, gefolgt von den 24- bis 25-Jährigen ($n=12$), in der Altersgruppe zwischen 18 und 21 Jahren befanden sich 9 Jugendliche, 4 Patienten waren im 27. bzw. 28. Lebensjahr. (Abbildung 6.1)

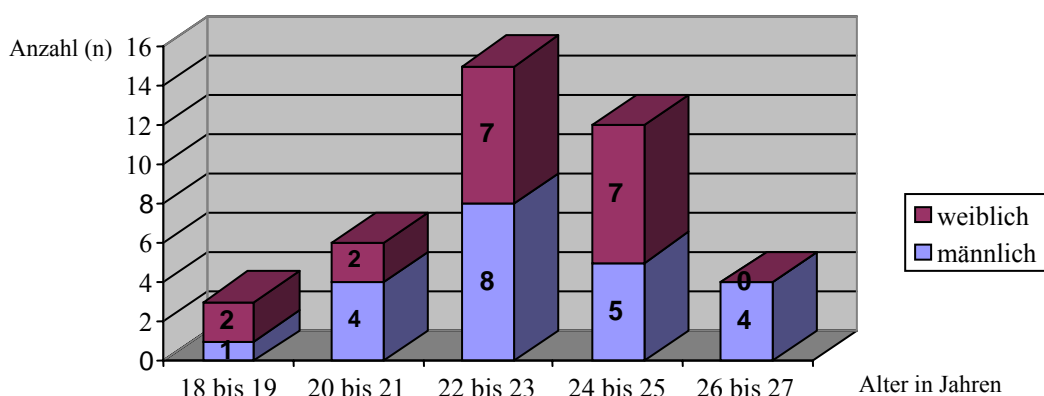


Abb. 6.1: Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung
(im Mittel acht Jahre seit Erkrankungsbeginn $n=40$)

Die Erkrankungsdauer belief sich zu dem Zeitpunkt auf 8,1 (\pm 2,3) Jahre bei einer Schwankungsbreite von 5,2 bis 15 Jahren. Mehrheitlich ($n=24$) betrug die Erkrankungsdauer zwischen 7 und 10 Jahren. Länger erkrankt waren lediglich 5 Erwachsene. Der größte Anteil der Frauen befand sich in der Kategorie der 9- bis 10-jährigen Erkrankungsdauer, während die Mehrzahl der jungen Männer zwischen 7 und 8 Jahren unter ihrer Erkrankung litten. (Abbildung 6.2)

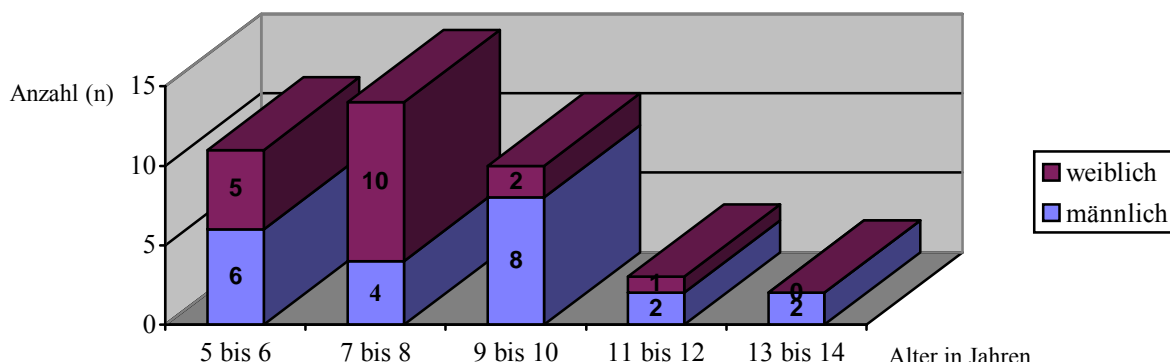


Abb. 6.2: Erkrankungsdauer in Jahren bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (im Mittel acht Jahre seit Erkrankungsbeginn, n=40)

Die *Rehabilitationsdauer* bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung belief sich im wesentlichen (n=22) auf 3 bis 5 Jahre, 9 Patienten befanden sich 6 Jahre lang in der Leppermühle, 8 von ihnen weniger als 3 Jahre. (Abbildung 6.3)

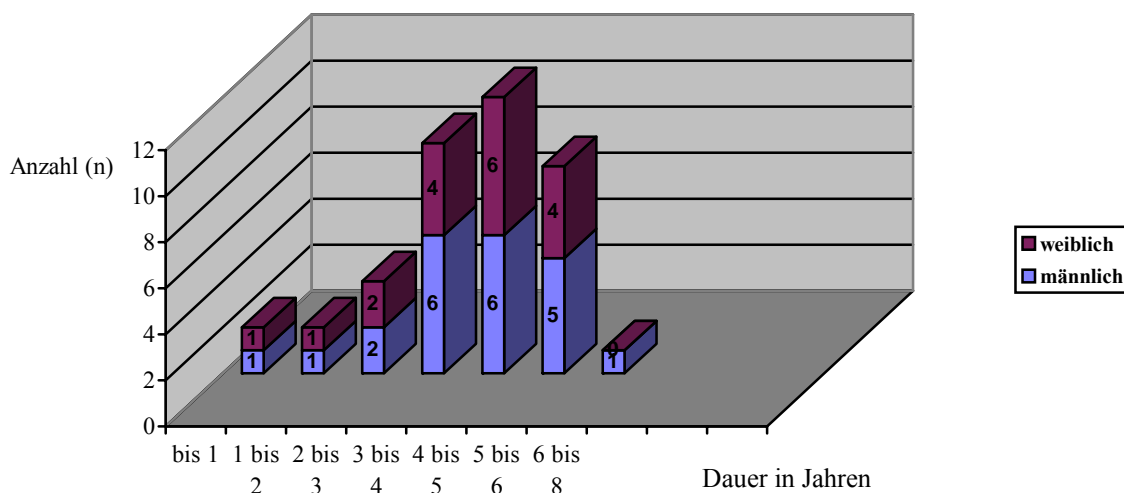


Abb. 6.3: Rehabilitationsdauer in Jahren bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (im Mittel acht Jahre seit Erkrankungsbeginn, n=40)

Das *Niveau der Schulausbildung* stellt sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung folgendermaßen dar: Während 47,5 % einen Haupt- oder Sonderschulabschluß absolviert hatten, fand sich bei 14 Probanden (n=35%) keine abgeschlossene Schulausbildung. 5 Rehabilitanten besaßen einen Realschulabschluß, ein Junge besuchte noch das Gymnasium, während die einzige Klientin, die das Abitur erreichte, sich inzwischen suicidiert hatte. (Tabelle 6.1)

SCHULAUSSBILDUNG und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
SCHULABSCHLUSS						
kein Schulabschluß	8	36	6	33	14	35
Haupt-bzw. Sonderschule	11	50	8	44	19	47
Realschule	2	9	3	16	5	12
Gymnasium	0	0	1	5	1	2
noch in Schulausbildung	1	4	0	0	1	2
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.1: Art der Schulausbildung nach durchschnittlich achtjähriger Erkrankungsdauer

Acht Jahre nach Erkrankungsbeginn befand sich lediglich ein Rehabilitant in einem „normalen“ Wohnumfeld, alle anderen hielten sich entweder in Übergangseinrichtungen (42,5 %) oder geschützten bzw. halbgeschützten Wohngemeinschaften (55 %) auf. Einer stationären Behandlung mussten sich zwei Patienten unterziehen. (Tabelle 6.2)

WOHNEN und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
WOHNEN						
Übergangsheim (=Reha)	12	54	5	27	17	42
geschützte WG	3	13	3	16	6	15
halbgeschützte WG	7	31	9	50	16	40
normales Wohnumfeld	0	0	1	5	1	2
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.2: Wohnform acht Jahre nach Erkrankungsbeginn

Entsprechend hatten drei Klienten auf dem ersten Arbeitsmarkt Beschäftigung gefunden, während im halbgeschützten Arbeitsumfeld 12,5 % der ehemaligen Patienten tätig waren. 15 % gingen gar keiner Beschäftigung nach, die restlichen Probanden verteilten sich auf die Beschäftigungs- und Arbeitstherapie, den Bereich der Arbeitserprobung oder die Reha-Werkstatt (37,5 %). (Tabelle 6.3)

ARBEIT und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
ARBEIT						
1. Arbeitsmarkt	1	4	2	11	3	7
keine Beschäftigung	2	9	4	22	6	15
Beschäftigungstherapie	4	18	0	0	4	10
Arbeitstherapie	2	9	0	0	2	5
Arbeitserprobung	2	9	1	5	3	7
Reha-Werkstatt	7	31	8	44	15	37
halbgeschütztes Arbeitsmilieu	4	18	3	15	7	12
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.3: Beschäftigungsniveau nach durchschnittlich achtjähriger Erkrankungsdauer

Unabhängig vom Arbeitsmilieu fanden sich ein Angestellter und sechs Lehrlinge, 82,5 % waren im eigentlichen Sinne nicht erwerbstätig. Somit wurde der Lebensunterhalt nur bei 7,5 % durch die eigene Berufstätigkeit bestritten, ebenso viele erhielten Unterhalt durch die Eltern, zwei waren berentet, während 80 % von der Sozialhilfe lebten.

Bezüglich der Behandlungsform fand sich die größte Gruppe der ambulant fachärztlich und neuroleptisch Behandelten (77,5 %), während ein fachärztlich Betreuer keine Medikamente erhielt, und sich 10 % keinerlei Behandlung unterzogen. 10 % waren aufgrund einer akuten Exazerbation wieder stationär aufgenommen worden. (Tabelle 6.4)

BEHANDLUNGSFORM und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
BEHANDLUNGSFORM						
keinerlei Behandlung	2	9	2	11	4	10
ambulant: Arzt, ohne Medikation	0	0	1	5	1	2
ambulant: Arzt, mit Medikation	18	81	13	72	31	77
stationär	2	9	2	11	4	10
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.4: Behandlungsform nach durchschnittlich achtjähriger Verlaufsbeobachtung

Unter den neuroleptisch Behandelten erhielten 15 Klienten (68 % der Männer) sowie 8 weibliche Patienten (44 % der Frauen) Clozapin, bezogen auf die Gesamtpopulation 57 %. (*Tabelle 6.5*)

VERTEILUNG der CLOZAPIN-APPLIKATION und Geschlecht	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
CLOZAPINMEDIKATION						
nein	7	31	10	55	17	42
ja	15	68	8	44	23	57
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.5: Verteilung der Clozapin-Applikation

Der Anteil der Clozapin-Applikationen ist hiermit im Vergleich zum Zeitpunkt des Eintritts in die prospektive Untersuchung um 7,5 % gestiegen.

Bezüglich der Beziehungsgestaltung zum anderen Geschlecht (DAS 2.2 und DAS 2.3) beschrieb lediglich eine Klientin ihre Beziehung als „umfassend, befriedigend und so weit ungestört“. Männer beschrieben ihr Verhältnis zu Frauen als relativ ungestört. Keiner der Patienten ging eine Ehe ein, alle blieben kinderlos. Während 22 % (33 % der Frauen, 13 % der Männer) nach Selbstbeschreibung oder fremdanamnestischen Angaben keine Probleme hatten, auf andere zuzugehen, 25 % unter leichten Einbußen ihrer sozialen Kompetenz litten, war bei 47 % der jungen Erwachsenen das Verhalten von einem ausgeprägten sozialen Rückzug geprägt. (*Tabelle 6.6*)

SOZIALER RÜCKZUG und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.4						
keine Funktionsstörung	3	13	6	33	9	22
geringe Funktionsstörung	5	22	5	27	10	25
offensichtliche Funktionsstörung	9	40	3	16	12	30
ernste Funktionsstörung	3	13	4	22	7	17
maximale Funktionsstörung	2	9	0	0	2	5
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.6: Verteilung und Ausprägungsgrade sozialen Rückzuges

Ähnlich stellte sich das Verhaltensspektrum auch in Bezug auf die Freizeitaktivitäten dar. Während sich 17 % der Probanden mit dem Aktivitätsniveau gesunder Gleichaltriger vergleichen ließen, 27 % in ihren Aktivitäten stark auf Außenmotivation angewiesen waren, ließ sich bei 54 % eine ernsthafte bis maximale Funktionsstörung feststellen. (Tabelle 6.7)

FREIZEITAKTIVITÄT und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.2						
keine Funktionsstörung	1	4	6	33	7	17
geringe Funktionsstörung	7	31	4	22	11	27
offensichtliche Funktionsstörung	5	22	3	16	8	20
ernste Funktionsstörung	9	40	4	22	13	32
maximale Funktionsstörung	0	0	1	5	1	2
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.7: Funktionseinbußen in Bezug auf die Freizeitgestaltung

Hinsichtlich der „Sorge um Selbstdarstellung“ (DAS 1.1) zeigten 25 % (10 Patienten) keine Funktionsstörungen, hierbei war der Anteil der Frauen erheblich (8 im Vergleich zu 2 Männern). In die Kategorie „geringe bzw. offensichtliche Funktionsstörungen“ fielen 27 bzw. 35 %, insgesamt 25 Patienten, wobei auch hier der größte Anteil (15) von den männlichen Probanden bestritten wurde. Auf dem Niveau „ernster Funktionsstörungen“ wurden ausschließlich Männer (5) eingestuft (22 % der männlichen Jugendlichen überhaupt). (Tabelle 6.8)

SORGE UM SELBSTDARSTELLUNG und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.1						
keine Funktionsstörung	2	9	8	44	10	25
geringe Funktionsstörung	7	31	4	22	11	27
offensichtliche Funktionsstörung	8	36	6	33	14	35
ernste Funktionsstörung	5	22	0	0	5	12
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.8: Sorge um Selbstdarstellung

Unter dem Aspekt „Tempo bei der Bewältigung täglicher Aufgaben“, bzw. „Arbeitstempo“ (DAS 1.3) wiesen fünf Frauen - im Vergleich zu einem Mann - keine Funktionseinbußen auf. „Geringfügig reduziert“ zeigte sich das Arbeitstempo bei 59 % der Männer (n=13) sowie 33 % der Frauen (n=6). Unter einer offensichtlichen und ersten Funktionsstörung litten 36 % der männlichen Patienten sowie 32 % der Frauen. (Tabelle 6.9)

TEMPO BEI DER BEWÄLTIGUNG TÄGLICHER AUFGABEN und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.3						
keine Funktionsstörung	1	4	5	27	6	15
sehr geringe Funktionsstörung	0	0	1	5	1	2
geringe Funktionsstörung	13	59	6	33	19	47
offensichtliche Funktionsstörung	4	18	5	27	9	22
ernste Funktionsstörung	4	18	1	5	5	12
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.9: Funktionseinbußen in Bezug auf das Tempo bei der Bewältigung täglicher Aufgaben

Unter der Rubrik „Rücksichtnahme“ (DAS 1.5) fand sich auf beide Geschlechter annähernd gleich verteilt bei 10 jungen Männern sowie 9 jungen Frauen (45 bzw. 50 %) keine Funktionsbeeinträchtigung. Wiederum für beide Gruppen entfiel der zweitgrößte Anteil auf die Funktionsstufe geringfügiger Beeinträchtigung (36 % der Männer sowie 27 % der Frauen). Offensichtliche bis maximale Funktionsstörungen wiesen jeweils vier Probanden auf. (Tabelle 6.10)

RÜCKSICHTNAHME und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.5						
keine Funktionsstörung	10	45	9	50	19	47
geringe Funktionsstörung	8	36	5	27	13	32
offensichtliche Funktionsstörung	1	4	1	5	2	5
ernste Funktionsstörung	3	13	2	11	5	12
maximale Funktionsstörung	0	0	1	5	1	2
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.10: Funktionseinbußen in Bezug auf die Rücksichtnahme

Beurteilt man das „Verhalten in Not“ (DAS 1.6) fanden sich nur bei jeweils einem männlichen und weiblichen Probanden keine Auffälligkeiten. Bei beiden Geschlechtern entfiel der größte Anteil - 63 % der Männer sowie 55 % aller Frauen - auf die Rubrik „sehr geringe bis geringe Funktionsstörungen“. Absolut inadäquates Verhalten in Notfällen war bei 30 % der männlichen sowie 27 % der weiblichen Patienten aufgefallen. (Tabelle 6.11)

VERHALTEN IN NOTFÄLLEN und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 1.6						
keine Funktionsstörung	1	4	1	5	2	5
sehr geringe Funktionsstörung	0	0		11	2	5
geringe Funktionsstörung	14	63	10	55	24	60
offensichtliche Funktionsstörung	3	13	2	11	5	12
ernste Funktionsstörung	3	13	3	16	6	15
maximale Funktionsstörung	1	4	0	0	1	2
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.11: Funktionseinbußen in Bezug auf das Verhalten in Notfällen

Nach eigen- oder fremdanamnestischen Angaben übernahmen 13 bzw. 11 % der Männer und Frauen im Familienleben ihre Aufgaben und Funktionen uneingeschränkt. Geringfügig alteriert zeigte sich das Verhalten bei 27 % der Männer sowie 44 % der Frauen. Mit 58 % offensichtlicher bis ernsthafter Funktionseinschränkung waren die männlichen Probanden deutlich mehr beeinträchtigt als die weiblichen (36 %).

Hinsichtlich ihres Arbeitsverhaltens (DAS 2.6) zeigten 72 % der Männer und 71 % der Frauen offensichtliche bis maximale Funktionseinbußen. Gar nicht bzw. nur geringfügig zeigte sich das Arbeitsverhalten bei jeweils fünf der KlientInnen beeinträchtigt.

Betrachtet man das „Interesse an einem Arbeitsplatz“ (DAS 2.7), so zeigten 27 % der männlichen sowie 10 % der weiblichen Untersuchungsteilnehmer geringes bis überhaupt kein Interesse. Für 16 bzw. 14 Probanden war die Frage aufgrund des insgesamt sehr niedrigen psychosozialen Funktionsniveaus von vornherein irrelevant.

Zur Erfassung des psychosozialen Funktionsniveaus zum Nachuntersuchungszeitpunkt, d.h. zur Ermittlung des eigentlichen Outcome-Measures, kamen drei unterschiedliche Scores zur Anwendung. Nach Rating anhand der Achse VI des Multiaxialen Systems (MAS) zur Globalbeurteilung der psychosozialen Anpassung galten drei Klienten (7,5 %) als gut angepaßt, einem mittleren Anpassungsniveau entsprachen 37,5 %, während 55 % (n=22) eine schlechte psychosoziale Anpassung, d.h. tiefgreifende soziale Beeinträchtigungen aufwiesen sowie ständiger oder beträchtlicher Betreuung bedurften. (Tabelle 6.12)

Psychosoziales Funktionsniveau nach MAS-Achse VI und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
MAS Achse VI						
0 gute Anpassung	0	0	1	5	1	2
1 befriedigende Anpassung	0	0	2	11	2	5
2 leichte Beeinträchtigung	2	4	0	0	1	2
3 mäßige Beeinträchtigung	2	9	4	22	6	15
4 deutliche soziale Beeinträchtigung	4	18	4	22	8	20
5 übergreifende soziale Beeinträchtigung	10	45	4	22	14	35
6 tiefgreifende soziale Beeinträchtigung	5	22	0	0	5	12
7 braucht beträchtliche Betreuung	0	0	3	16	4	7
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.12: Psychosoziales Funktionsniveau nach MAS Achse VI

Globale Beurteilung der psychosozialen Anpassung (MAS Achse VI)	Psychosoziale Anpassung
0 gute Anpassung	gut
1 befriedigende Anpassung	
2 leichte Beeinträchtigung	mittel
3 mäßige Beeinträchtigung	
4 deutliche soziale Beeinträchtigung	
5 übergreifende soziale Beeinträchtigung	schlecht
6 tiefgreifende soziale Beeinträchtigung	
7 braucht beträchtliche Betreuung	
8 braucht beständige Betreuung	

Anhand des GAF-Scores (Global Assessment of Functioning Scale nach DSM-III-R) fanden sich 23 Patienten im Bereich schlechter psychosozialer Anpassung mit den Bewertungsziffern 51 und weniger, während 32,5 % bei leichter Beeinträchtigung bzw. mäßig ausgeprägten Schwierigkeiten (51 bis 70 Bewertungspunkte) sich dem mittleren psychosozialen Anpassungsniveau zuordnen ließen. Lediglich 4 Probanden erreichten einen Score zwischen 71 und 90 und fielen somit unter die Kategorie guter sozialer Anpassung. (Tabelle 6.13)

Psychosoziales Anpassungsniveau nach DSM-III-R (GAF-SCALE) und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
GAF-SCALE						
21-30 unfähig zurechtzukommen	3	13	3	16	6	14
31-40 kommt in Teilgebieten nichtzurecht	8	36	0	0	8	20
41-50 deutliche soziale Beeinträchtigung	5	22	4	22	9	22
51-60 mäßige Beeinträchtigung	5	22	7	38	12	30
61-70 leichte Beeinträchtigung	0	0	1	5	1	2
71-80 befriedigende Anpassung	1	4	0	0	1	2
81-90 gute Anpassung	0	0	3	16	3	7
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.13: Psychosoziales Anpassungsniveau nach DSM-III-R (GAF-SCALE) und Geschlecht

Global Assessment of Functioning Scale (GAF Scale)	Psychosoziale Anpassung
81 - 90 gute Leistungsfähigkeit	gut
71 - 80 höchstens leichte Beeinträchtigung	
61 - 70 leichte Beeinträchtigung	mittel
51 - 60 mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten	
41 - 50 ernste Beeinträchtigung	schlecht
31 - 40 starke Beeinträchtigung	
21 - 30 Beeinträchtigung in fast allen Bereichen	
11 - 20 Selbst- und Fremdgefährdung	
1 - 10 ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu schädigen	

Auch anhand der Gesamteinschätzung des DAS-M (Disability Assessment Schedule) fiel die Kategorisierung ähnlich aus. Während 55 % der erkrankten Erwachsenen durch eine schlechte soziale Anpassung auffielen, d.h. eine beträchtliche Anzahl der erwarteten sozialen Rollen nicht mehr wahrnehmen konnten, und 5 % eine extreme soziale Unangepaßtheit aufwiesen bzw. ohne pflegerische Versorgung nicht mehr leben konnten, zeigte knapp ein Drittel (27,5 %) eine geringe soziale Anpassung in der Form, dass einzelnen Rollen nur noch mit Hilfestellung entsprochen werden konnte. Lediglich 10 % fanden sich im Bereich befriedigender sozialer Anpassung, d.h. sie konnten innerhalb der sozialen Gruppe ein befriedigendes Ausmaß sozialer Anpassung erzielen, - hinsichtlich Arbeit, Bürgerrolle und Privatleben jedoch zeigten sich Zeichen einer Überforderung. Von einer guten sozialen Anpassung, d.h. einer selbständigen Lebensführung in allen Lebensbereichen konnte nur in einem Fall gesprochen werden. (Tabelle 6.14)

GESAMTEINSCHÄTZUNG nach DAS-M und GESCHLECHT	GESCHLECHT					
	männlich		weiblich		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
DAS 3						
gute soziale Anpassung	0	0	1	5	1	2
befriedigende soziale Anpassung	1	4	3	16	4	10
mäßige soziale Anpassung	0	0	0	0	0	0
geringe soziale Anpassung	7	31	4	22	11	27
schlechte soziale Anpassung	12	54	10	55	22	55
fehlende soziale Anpassung	2	9	0	0	2	5
alle Patienten	22	100	18	100	40	100

Tab. 6.14: Psychosoziales Anpassungsniveau nach DAS-M

Gesamteinschätzung der sozialen Anpassung (Disability Assessment Schedule)

- 0** = **gute soziale Anpassung:** Der Pb ist in allen Rollen und Lebensbereichen selbstständig, autonom, gut angepaßt.
- 1** = **befriedigende soziale Anpassung:** Innerhalb der sozialen Gruppen befriedigendes Ausmaß sozialer Anpassung, jedoch in Arbeit, Bürgerrolle und Privatleben bisweilen Anzeichen kritischer Anstrengung / Belastung
- 2** = **mäßige soziale Anpassung:** Hier werden einzelne Erwartungen nicht mehr erfüllt, die Frage einer Intervention / Hilfestellung von außen taucht auf, ohne jedoch zwingend zu sein.
- 3** = **geringe sozialen Anpassung:** Einzelne Rollen werden nicht mehr oder nur noch mit einem überwiegenden Anteil von Hilfestellungen wahrgenommen.
- 4** = **schlechte sozialen Anpassung:** Eine beträchtliche Anzahl der erwarteten sozialen Rollen ist jetzt betroffen, gestört oder wird nicht mehr wahrgenommen.
- 6** = **fehlende soziale Anpassung:** Extreme soziale Unangepaßtheit, so dass Pb in der Herkunftsgruppe nicht mehr ohne pflegerische Versorgung weiterleben kann.

6.1.2 Entwicklung des psychosozialen Funktionsniveaus während des Verlaufs

Vergleicht man die oben beschriebenen Scores mit dem Grad der psychosozialen Anpassung zwei Jahre vor der Nachuntersuchung, so lässt sich eine positive Entwicklung hinsichtlich der psychosozialen Anpassung feststellen. Während sich 57,5 % derjenigen Erwachsenen verbessert haben, blieb bei 8 Klienten das Niveau gleichbleibend, bei 22,5 % kam es zu einer Verschlechterung. (Abbildung 6.4)

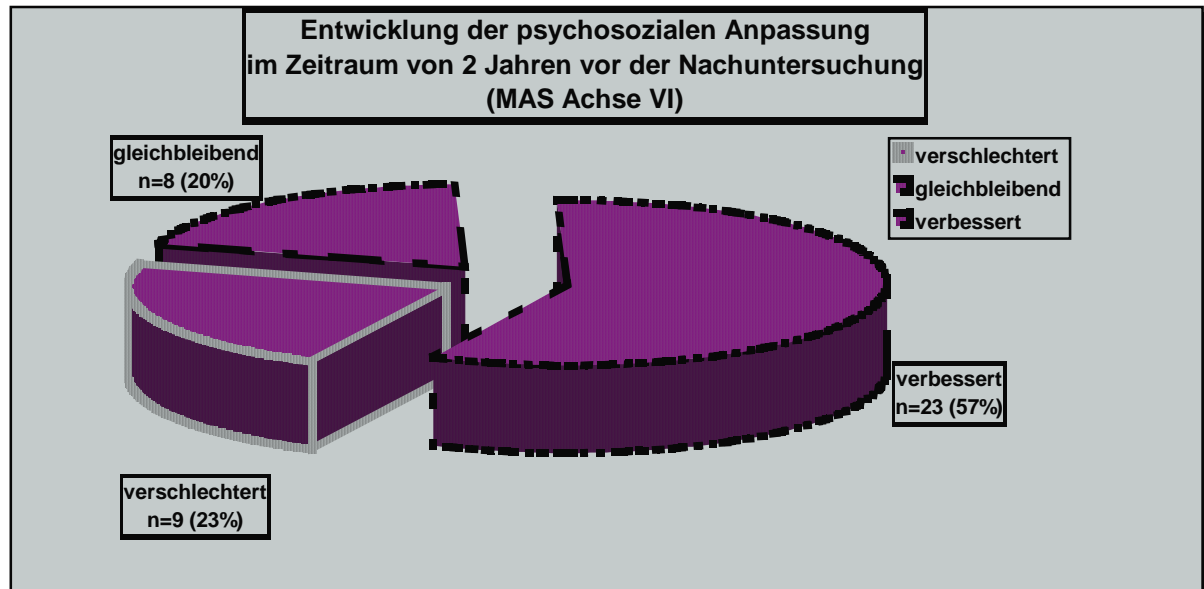


Abb. 6.4: Entwicklung der psychosozialen Anpassung im Zeitraum von zwei Jahren bis zur Nachuntersuchung

6.1.3 Charakterisierung der Verlaufstypen nach dem Einteilungsprinzip HARDINGS

In unserer Klientel fanden sich 13 Patienten mit akutem bzw. 27 mit protrahiertem Erkrankungsbeginn, 31 zeigten einen phasischen Verlauf, 4 dagegen waren bis zu diesem Zeitpunkt erst einmal erkrankt. Als remittiert bzw. leicht in ihrer sozialen Funktionsfähigkeit beeinträchtigt galten 6 Jugendliche, während 34 unter einem Zustand mit erheblichen Funktionseinbußen litten. Dem ersten Verlaufstyp ließen sich 7,5 % zuordnen, ein Patient repräsentierte den vierten Typus, zwei weitere zeigten bei undulierendem Verlauf nach Prodromalphase ein remittiertes Bild. Die Kategorien 6 bis 8, d.h. ein akuter Erkrankungsbeginn in Kombination mit monophasischem Verlauf und entweder gutem oder schlechtem Ausgang waren in unserer Untersuchungsgruppe nicht vertreten. 85 % verteilten sich auf drei Verlaufstypen. Die Gruppe 7 mit schleichendem Beginn, mehreren Episoden und ungünstigem Ausgangsniveau stellte den meist vertretenen Typus dar (40 %), gefolgt von der Gruppe, die sich nur hinsichtlich der Art des Onsets von dieser unterschied (25 %).

Weitere 20 % zeigten nach einer Prodromalphase und nur einer Episode ein niedriges psychosoziales Anpassungsniveau. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt hatte sich die Situation dahingehend verändert, dass ein Patient des Verlaufstyps 1 durch ein inzwischen verschlechtertes Funktionsniveau zum Verlaufstyp 3 wechselte, ebenso fand ein Shift statt aus der Kategorie 2 in die Kategorie 7, dadurch dass inzwischen erneute akute Episoden den Verlauf geprägt hatten. (Tabelle 6.15)

	Verlaufs- typen nach HARDING		Marburger Klientel				
	onset Beginn	course type Verlaufstyp	Endstate Ausgangsniveau	N (%)		Nachunter- suchung N (%)	
1.	Acute	Undulating	Recovery or mild impairment	3	(7)	2	(5)
2.	Chronic	Simple	Moderate or severe impairment	8	(20)	7	(17,5)
3.	Acute	Undulating	Moderate or severe impairment	10	(25)	11	(27,5)
4.	Chronic	Simple	Recovery or mild impairment	1	(2,5)	1	(2)
5.	Chronic	Undulating	Recovery or mild impairment	2	(5)	2	(5)
6.	Acute	Simple	Moderate or severe impairment	---	(---)	---	(---)
7.	Chronic	Undulating	Moderate or severe impairment	16	(40)	17	(42,5)
8.	Acute	Simple	Recovery or mild impairment	---	---	---	---

Tab. 6.15: Verlaufstypdarstellung nach HARDING nach einem Jahr Follow-up sowie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. (acute = akut; chronic = chronisch; undulating = periodisch; recovery or mild impairment = Remission oder leichte Beeinträchtigung; moderate or severe impairment = mäßige oder schwere Beeinträchtigung)

Betrachtet man den weiteren Verlauf unter dem Aspekt des Erkrankungsbeginns, so stellt man fest, dass diejenigen mit akuter Exazerbation (1/3 aller Patienten) nach sämtlich episodischem Verlauf entweder als remittiert galten (7,5%) oder als Residuum endeten (25%). Diejenigen, deren Ersterkrankung durch eine Prodromalphase markiert war - insgesamt 2/3 der Population - zeigten zu 25 % einen „simplen“ Verlauf, zu 45 % einen episodischen. Prozentual fand sich in beiden Verlaufstyp-Gruppen die gleiche Anzahl an Patienten, die in der Remission (2,5 bzw. 20 %) bzw. im Residuum (5 bzw. 40 %) endeten.

6.1.4 Klassifikation nach ANDREASEN und LEONHARD

Die 15 bzw. 25 der LEONHARDschen Terminologie entsprechend als „unsystematische“ bzw. „systematische“ Psychosen eingeordneten Fälle verteilten sich prozentual annähernd gleich auf den TypIII nach ANDREASEN (86 bzw. 84 %). Die restlichen sechs Jugendlichen wurden als TypII-Patienten (n=5) zu 6 % in die Kategorie „unsystematisch“, zu 16 % (n=4) der Kategorie „systematisch“ zugeordnet. Insofern ließ sich kein Korrelationszusammenhang ermitteln. (Tabelle 6.16)

Klassifikation nach ANDREASEN und LEONHARD	Klassifikation nach LEONHARD					
	un- systematisch		systematisch		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Klassifikation nach ANDREASEN						
Typ I	1	6	0	0	1	2
Typ II	1	6	4	16	5	12
Typ III	13	86	21	84	34	85
alle Patienten	15	100	25	100	40	100

Tab. 6.16: Klassifikation nach ANDREASEN und LEONHARD

6.1.5 Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach ANDREASEN

Aus der Gruppe der 34 TypIII-Patienten endete die größte Anzahl (n=30/77%) in der Kategorie mit dem ungünstigen Ausgangsniveau, wobei 24 (=60%) dem undulierenden Verlaufstyp entsprachen. 11 der TypIII-Patienten (31%) wiesen einen akuten Erkrankungsbeginn auf. Der einzige TypI-Patient zeigte einen akuten Erkrankungsbeginn bei phasischem Verlauf mit gutem Outcome. In der TypII-Gruppe (n=5) remittierte ein Jugendlicher. Die Zuordnung der Klassifikationstypen zu den einzelnen Verlaufstypen ergab keine signifikanten Unterschiede, ein möglicher Zusammenhang scheint zwischen der TypIII-Zuordnung und einem ungünstigen Anpassungsniveau zu bestehen. (Tabelle 6.17)

Verlaufstypisierung nach HARDING und Klassifikation nach ANDREASEN	Klassifikation nach ANDREASEN							
	Typ I		Typ II		Typ III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Verlaufstyp nach HARDING								
1. acute+undul.+recovery	1	100	0	0	2	5	3	7
2.chronic+simple+severe	0	0	2	40	6	17	8	20
3.acute+undul.+severe	0	0	1	20	9	26	10	25
4.chronic+simple+recovery	0	0	0	0	1	2	1	2
5.chronic+undul.+recovery	0	0	1	20	1	2	2	5
7.chronic+undul.+severe	0	0	1	20	15	44	16	40
alle Patienten	1	100	5	100	34	100	40	100

Tab. 6.17: Verlaufstypisierung nach HARDING und Klassifikation nach ANDREASEN

6.1.6 Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach LEONHARD

Die 15 Jugendlichen, die nach LEONHARD der Kategorie „unsystematisch“ zugeordnet wurden, zeigten zu über 50 % (n=8) die Kombination der Items „akuter Krankheitsbeginn“, „undulierender Verlauf“ und „schlechtes Ausgangsniveau“. Die „recovery“-Patienten (n=3; 20 bzw. 7 %) fanden sich ausschließlich in dieser Rubrik mit ebenfalls akutem Erkrankungsbeginn und phasischem Verlauf. Die Gruppe der als „systematisch“ Klassifizierten (n=25) setzte sich zu 52 % (n=13) zusammen aus Jugendlichen mit protrahiertem Onset, undulierendem Verlauf und schlechtem Ausgangsniveau. Weitere sieben (28%) unterschieden sich von diesen durch die Art des Verlaufes. Auch in dieser Gruppe befanden sich drei Patienten mit leicht eingeschränktem oder unbeeinträchtigtem Funktionsniveau. Auffällig ist, dass 11 (73 %) der „unsystematisch“ gerateten Probanden (n=15) - auf die Gesamtpopulation bezogen 27 % - einen akuten Erkrankungsbeginn aufwiesen, während nur 36 bzw. 22,5 %, auf die „systematische“ Rubrik entfielen. Ohne Prodromalphase fanden sich mit „systematischem“ Klassifikationstyp zwei Patienten - im Vergleich zu 11 der Vergleichsgruppe-, so dass bezogen auf die Gesamtzahl die Jugendlichen mit Akuterkrankungsbeginn zu ca. 85 % aus der „unsystematischen“ Kategorie Leonhards stammten. Im Gegensatz zu einem Patienten mit ausschließlich einer Episode aus der „unsystematischen“ Zuordnung zeigten acht des anderen Typus einen monophasischen Verlauf. Die Hauptrepräsentanzgruppe des „unsystematischen“ Klassifikationstypus (akut/undulierend/schwere Beeinträchtigung) unterschied sich

von den Hauptvertretern des Vergleichstypus nur durch die Art des Erkrankungsbeginns. Der „unsystematische“ Typ ist zu 73 % geprägt durch einen akuten Erkrankungsbeginn, zu 93 % durch einen episodischen Verlauf und zu 20 % durch einen relativ günstigen Endzustand. Die Kategorie des „systematischen“ Typus zeichnet sich überwiegend aus durch einen schleichenden Erkrankungsbeginn (68 %), einen ebenfalls episodischen Verlauf (68 %) sowie durch ein schlechtes Ausgangsniveau (88 %). Zusammenfassend findet sich bei der „unsystematischen“ Gruppe ein signifikant häufigerer akuter Erkrankungsbeginn, sowie ein tendenziell günstigeres Ausgangslevel. (Tabelle 6.18)

Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach LEONHARD	Klassifikation nach LEONHARD					
	unsystematisch		systematisch		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Verlaufstypen nach HARDING						
1. acute+undulating.+recovery	3	20	0	0	3	7
2.chronic+simple+severe	1	6	7	28	8	20
3.acute+undulating+severe	8	53	2	8	10	25
4.chronic+simple+recovery	0	0	1	4	1	2
5.chronic+undulating+recovery	0	0	2	8	2	5
7.chronic+undulating+severe	3	20	13	52	16	40
alle Patienten	15	100	25	100	40	100

Tab. 6.18: Verlaufstypen nach HARDING und Klassifikation nach LEONHARD

6.1.7 Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach ANDREASEN

Tabelle 6.19 spiegelt die Tatsache wider, dass 64 % der Erkrankten gleichzeitig sowohl den Typ III-Kriterien, als auch den anhand der MAS-Achse-VI ermittelten Funktionsstufen 5 bis 7 entsprechen. Darüber hinaus gibt es acht TypIII-Patienten mit höheren Funktionswerten (Stufe 3 und 4). Der einzige Patient, der ausschließlich produktive Symptome gezeigt hatte, fand sich auf dem Funktionsniveau 3, die Klienten, die durch eine Minus-Symptomatik imponierten (n=5) wiesen auch eher höhere Funktionsgrade auf.

Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach ANDREASEN	Klassifikation nach ANDREASEN							
	Typ I		Typ II		Typ III		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Psychosoziales Funktionsniveau								
3	1	100	1	20	2	5	4	10
4	0	0	1	20	6	17	9	22
5	0	0	3	60	6	17	9	22
6	0	0	0	0	18	52	18	45
7	0	0	0	0	2	5	2	5
alle Patienten	1	100	5	100	34	100	40	100

Tab. 6.19: Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach ANDREASEN

6.1.8 Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach LEONHARD

Anhand der *Tabelle 6.20* wird deutlich, dass 11 Jugendliche ein psychosoziales Funktionsniveau mit einem Skalenwert von ≤ 4 aufwiesen, wovon vier dem „systematischen“ Typus nach LEONHARD zugewiesen werden konnten. Damit fand sich annähernd die Hälfte der „unsystematischen“ Patienten in der Kategorie des höheren Funktionsniveaus, während 21 (84%) der als „systematisch“ klassifizierten schizophren Erkrankten große Defizite in allen Funktionsbereichen boten (MAS-Achse VI Stufen 5 bis 7). Der korrelierte Chi-Quadrattest ergab $p=0,082$, der Chi-Quadrattest $p=0,035$ Mediantest $F=1$, $p=0,024$.

Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach LEONHARD	Klassifikation nach LEONHARD					
	unsys-tematisch		syste-matisch		gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Psychosoziales Funktionsniveau						
3	2	13	2	8	4	10
4	5	33	2	8	7	17
5	4	26	5	20	9	22
6	4	26	14	56	18	45
7	0	0	2	8	2	5
alle Patienten	15	100	25	100	40	100

Tab. 6.20: Psychosoziales Funktionsniveau und Klassifikation nach LEONHARD

6.1.9 Psychosoziales Funktionsniveau und Verlaufstypen nach HARDING

Die 11 Patienten, die den Funktionsstufen 3 und 4 zugeordnet werden konnten, verteilten sich in etwa gleichmäßig auf die unterschiedlichen Verlaufstypen nach HARDING. Unter den Jugendlichen mit schlechtem Ausgangsniveau ließen sich über 50 % dem Verlaufstyp subsumieren, der durch einen schleichenden Erkrankungsbeginn, mehrphasischen Verlauf und ein niedriges psychosoziales Funktionsniveau gekennzeichnet ist. (Tabelle 6.21)

Verlaufstypen nach HARDING und psychosoziales Funktionsniveau	Psychosoziales Funktionsniveau											
	3		4		5		6		7			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Verlaufstypen nach HARDING												
1.acute+undulating+recovery	2	50	1	14	0	0	0	0	0	0	3	7
2.chronic+simple+servere	0	0	1	14	3	33	4	22	0	0	8	20
3.acute+undulating+severe	0	0	3	42	2	22	5	27	0	0	10	25
4.chronic+simple+recovery	1	25	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
5.chronic+undulating+recovery	1	25	1	14	0	0	0	0	0	0	2	5
7.chronic+undul.+severe	0	0	1	14	4	44	9	50	2	100	16	40
alle Patienten	4	100	7	100	9	100	18	100	2	100	40	100

Tab. 6.21: Verlaufstypen nach HARDING und psychosoziales Funktionsniveau

6.2 Ergebnisse in Bezug auf die Prognosekriterien

Prädiktive Bedeutung einzelner Eingangsvariablen im Hinblick auf psychopathologische Parameter zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

6.2.1 Die prädiktive Bedeutung der Symptomatik am Ende der Erstmanifestationsepisode für den **Beginn der Follow-up-Studie**.

Während sich der Ausprägungsgrad der Symptomatik zu Beginn der ersten Episode als prognostisch nicht bedeutsam herausgestellt hatte, steht die Symptombelastung am *Ende* der Erstmanifestationsepisode in einem signifikanten Zusammenhang mit der Positivsymptomatik-(Abbildung 6.5)-sowie einem hochsignifikanten Zusammenhang mit der Negativsymptomatik zu Beginn der einjährigen Verlaufsrsuchung. (Abbildung 6.6)

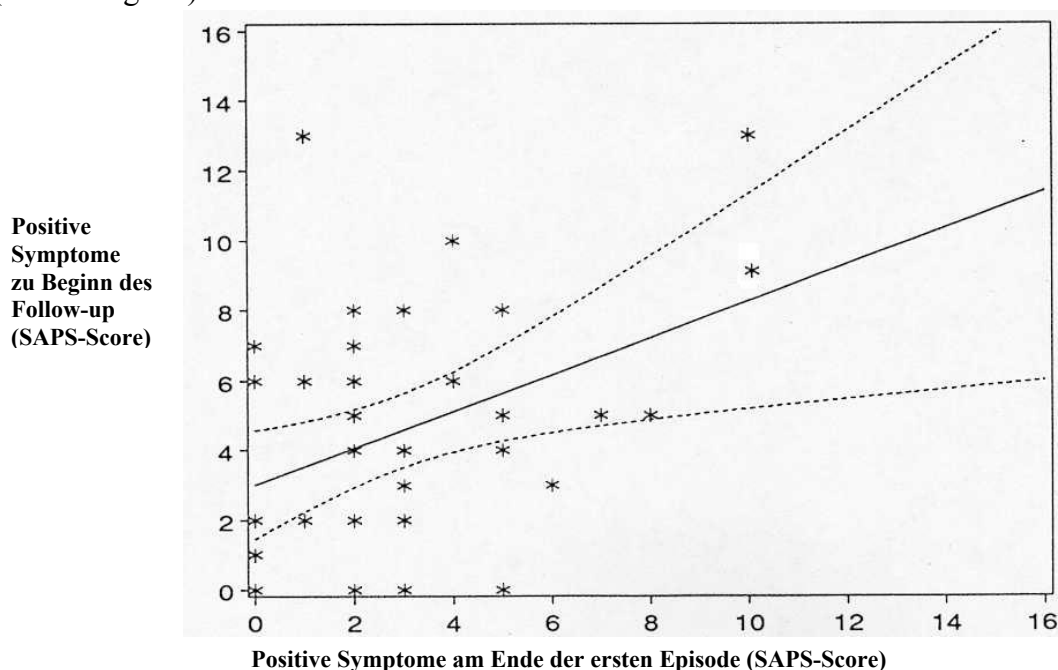


Abb.6.5: Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode und der Belastung mit positiven Symptomen zu Beginn der prospektiven Untersuchung. Dargestellt ist eine Regressionsgrade durch die Punktwolke. (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0.3$; $p=0.053$)

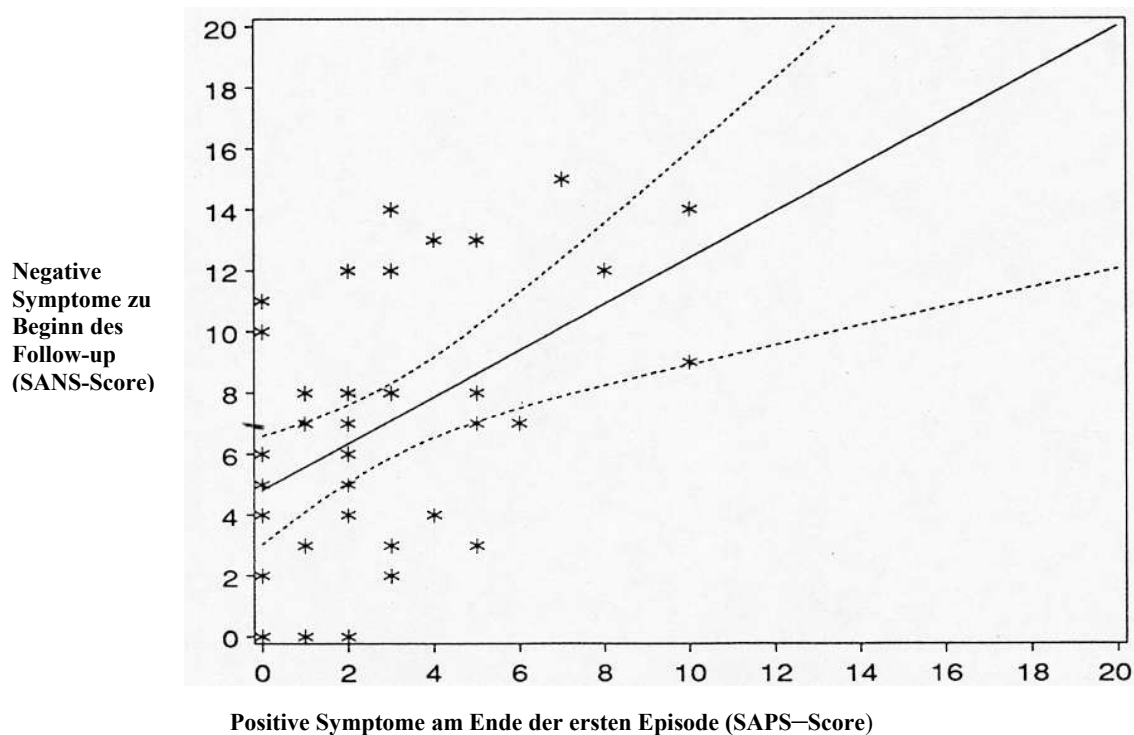


Abb. 6.6: Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode und der Belastung mit negativen Symptomen bei Eintritt in die prospektive Verlaufsuntersuchung (n=40). Dargestellt ist eine Regressionsgrade durch die Punktwolke. (Spearman Korrelationskoeffizient $r=0.45$; $p=0.005$)

Hiermit ist der prädiktive Aussagewert der Psychopathologie nach Ablauf der Erstepisode im Gegensatz zur Irrelevanz der Symptomgestaltung zum Zeitpunkt der Erstmanifestation dargestellt.

6.2.2 Prädiktive Wertigkeit der Eingangsvariablen in Bezug auf die durchschnittlich während der Follow-up-Studie ermittelten Parameter

6.2.2.1 Relevanz der prämorbid Items

Im Vergleich zu den ausschließlich extroversiv belasteten Patienten (n=23) zeigte sich in der Gruppe der prämorbid ausschließlich introversiv auffälligen, später erkrankten Jugendlichen nach einjähriger Verlaufsuntersuchung eine eindeutig stärkere Gesamtsymptombelastung. Anhand der Brief psychiatric rating scale zeigte diese Klientel einen deutlich höheren Depressions-Score, dabei verfehlte der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur äußerst knapp das 5 %-Signifikanz-Niveau (Median-Test: $p=0,06$). Die Unterscheidung der Merkmale extroversiv/introversiv ergab in Bezug auf das Ersterkrankungsalter sowie das Alter erster psychischer Auffälligkeiten keine bedeutsamen Unterschiede.

6.2.2.2 Relevanz der Art der Entwicklung der ersten Episode in Bezug auf die durchschnittliche Symptombelastung während der Einjahresuntersuchung (SANS- bzw. SAPS-Score)

Aus der *Abbildung 6.7* geht hervor, dass die Patienten, bei denen sich die Symptomatik über einen längeren Zeitraum (>als 1 Monat) angebahnt hatte, während der Einjahresuntersuchung im Durchschnitt der sechs Untersuchungszeitpunkte eine signifikant höhere Belastung an Plussymptomatik aufwiesen. (Median-Test $p=0.014$)

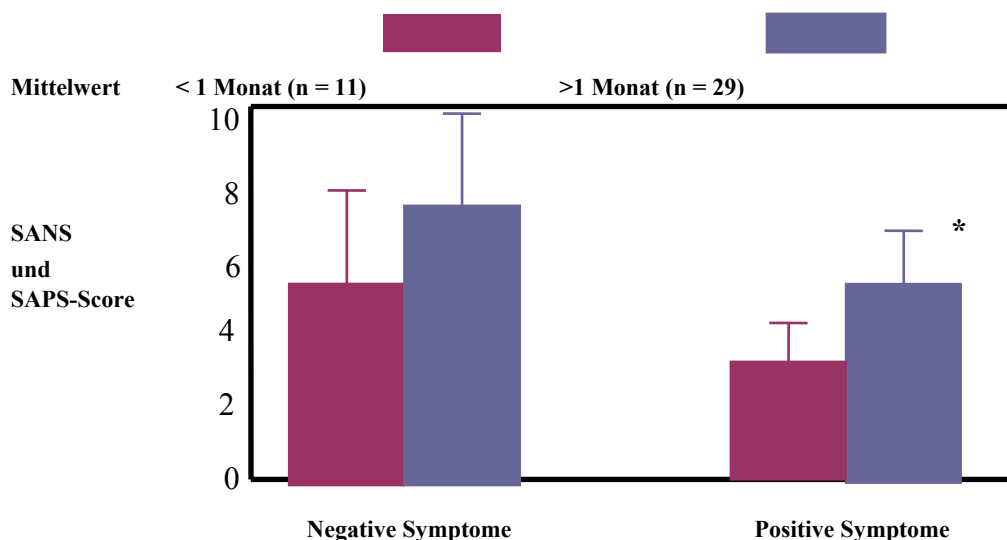


Abb. 6.7: Entwicklung der ersten Episode und Ausmaß der Belastung mit positiven (SAPS) und negativen Symptomen (SANS). Durchschnittliche Ergebnisse der sechs Untersuchungen während der einjährigen Follow-up-Studie (n=40). (Mediantest: $p=0.014$)

Diese Beobachtung gilt ebenso für das Ausmaß an positiven formalen Denkstörungen. Entsprechend zeigten die Probanden mit einer unvermittelten Exazerbation eine signifikant niedrigere Belastung mit positiven und deutlich weniger negative Symptome. (*Abbildung 6.8*)

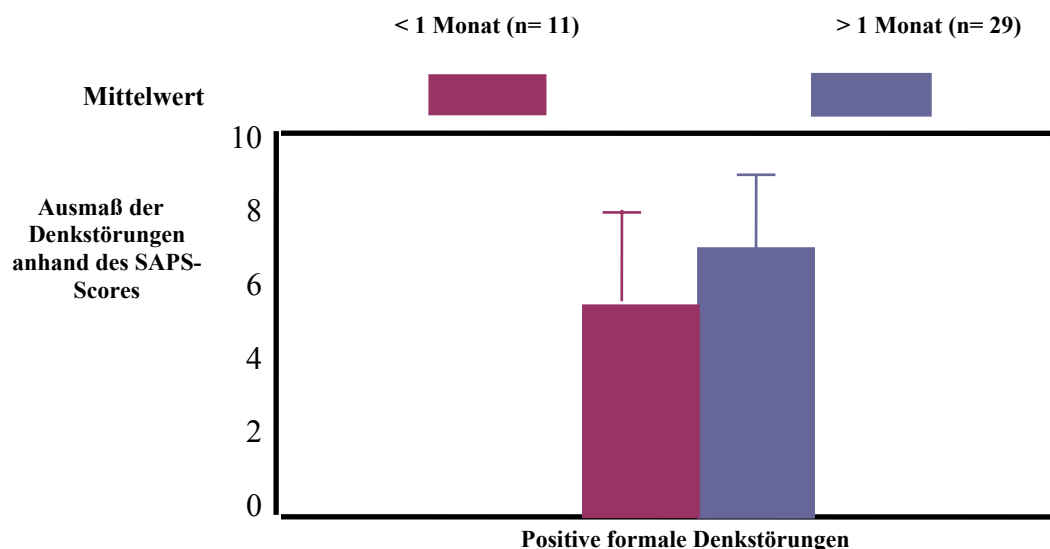


Abb. 6.8: Entwicklung der ersten Episode und Ausmaß der Belastung mit positiven formalen Denkstörungen (SAPS). Durchschnittliche Ergebnisse der sechs Untersuchungen während der einjährigen Follow-up-Studie (n=40). Mediantest: $p=0.014$

6.2.2.3 Relevanz des Ersterkrankungsalters

Die Gruppe der Jugendlichen, die bei Ersterkrankung jünger als 14 Jahre alt waren ($n=8$), wies im Durchschnitt der während der einjährigen Follow-up-Studie gemessenen Werte eine signifikant höhere Belastung der Negativsymptomatik auf (Median-Test $P=0.0018$). Ebenso in Bezug auf den SAPS-Score erwies sich ein jüngeres Erkrankungsalter von prädictierendem Wert. (Abbildung 6.9)

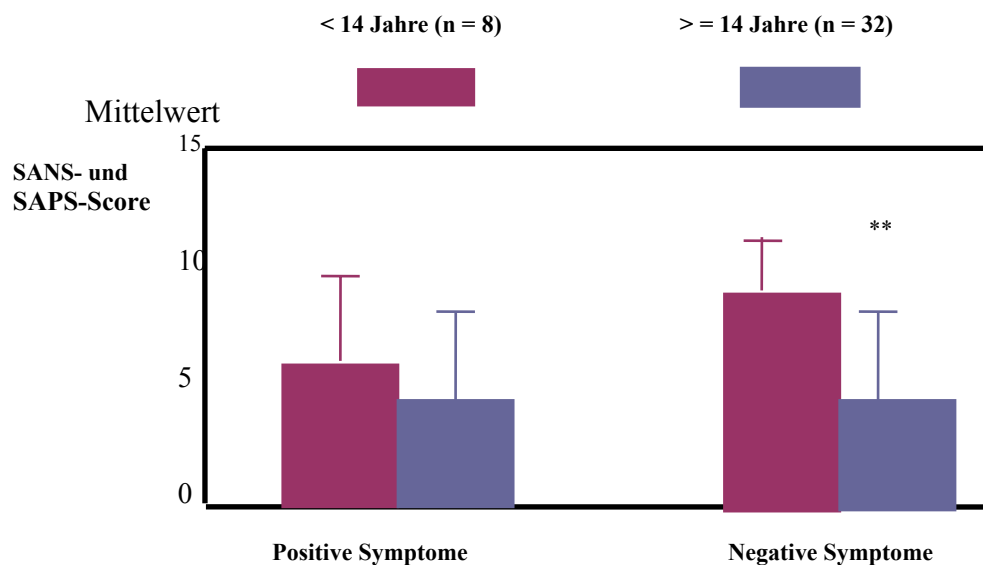


Abb. 6.9: Relevanz des Ersterkrankungsalters für das Ausmaß der positiven (SAPS) und negativen Symptome (SANS). Durchschnittliche Ergebnisse der sechs Untersuchungen während der einjährigen Follow-up-Studie ($n=40$). Mediantest $p=0.0018$

6.2.2.4 Synopsis der prädiktiven Wertigkeit einzelner Eingangsvariablen für den Beginn und die durchschnittliche Symptomausprägung während des einjährigen Verlaufs der Follow-up-Studie

In der *Abbildung 6.10* sind die **Zusammenhänge zwischen Prädiktoren, Psychopathologie und kognitiver Leistungsfähigkeit** in ihrer Bedeutung für den Beginn und das erste Jahr der Follow-up-Studie auf zwei unterschiedlichen Signifikanzniveaus zusammenfassend dargestellt.

6.2.2.4a Auf dem ersten Signifikanzniveau ($0.05 < p < 0.1$) zeigt sich die Bedeutung der **Positivsymptomatik** am Ende der 1. Episode im Hinblick auf die Positivsymptomatik zu Beginn der Follow-up-Studie. Ebenso erweist sich die Belastung mit **introversiven Symptomen** in der prämorbidem Entwicklung als bedeutsam für die Gesamtsymptombelastung während des Untersuchungszeitraumes. Darüberhinaus steht die **Art der Entwicklung** der Symptomatik - schleichend versus akut - während der ersten Krankheitsepisode in Zusammenhang mit dem Gesamtdurchschnitts-Score der Negativsymptomatik. Die **Dauer** der ersten Episode ist von Relevanz für die mit dem LPS 6-Test gemessene sprachgebundene Intelligenz zu den über ein Jahr verteilten Testzeitpunkten. Das **Ersterkrankungsalter** ist in seiner Bedeutung für den Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik im Verlauf des ersten Jahres der Follow-up-Studie dargestellt.

6.2.2.4b Prädiktoren, die in einem bedeutsamen Zusammenhang zu den Prädiktionskriterien stehen.

Nach logistischer Regression stellt sich der Zusammenhang zwischen Eingangsvariablen und psychopathologischen Parametern während der Einjahresuntersuchung auf einem 0,05-Signifikanzniveau ($p < 0.05$) folgendermaßen dar:

Die **Dauer der ersten Episode** besitzt einen prädizierenden Wert in Bezug auf die durchschnittliche Belastung hinsichtlich der Positivsymptomatik und der Gesamtsymptombelastung sowie der Aufmerksamkeitsbelastbarkeit im Verlauf des ersten Jahres der Follow-up-Studie. Die **prämorbidem Entwicklungsstörungen** beeinflussen auch auf diesem Signifikanzniveau sowohl die Aufmerksamkeitsbelastbarkeit als auch die sprachgebundene Intelligenz im weiteren Verlauf der Erkrankung. Der Ausprägungsgrad der **Positivsymptomatik am Ende**

der ersten Episode beeinflusst entscheidend den Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik sowohl zu Beginn des Follow-up als auch während des gesamten Untersuchungszeitraumes. Gleichmaßen prädiziert er auch die Positivsymptombelastung und damit ebenso das Ausmaß der Gesamtsymptomatik. Die durchschnittliche **Symptombelastung** an sowohl positiver als auch negativer Symptomatik ist also beeinflusst durch den Faktor des Ausprägungsgrades der Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode, der Art der Entwicklung der ersten Episode sowie deren zeitlicher Ausdehnung. Die **Art des Erkrankungsbeginns** prädiziert die durchschnittliche Negativbelastung während des ersten Jahres der Verlaufsuntersuchung ebenso wie den Ausprägungsgrad der Gesamtsymptomatik. Das **Ersterkrankungsalter** steht in einem negativen Zusammenhang mit der Negativsymptomatik im Durchschnitt des Verlaufs. Die Variablen ‘Geschlecht‘ und ‘Depressivität‘ erweisen sich nicht als Prädiktoren in Bezug auf die diskutierten Faktoren. Ohne Relevanz bleibt die Negativsymptomatik zu Beginn und am Ende der ersten Episode. Ebenso lässt sich kein korrelativ prädiktiver Zusammenhang in Bezug auf die Variablen „positive Symptome zu Beginn der ersten Episode“ sowie „Depressivität“ feststellen.

Zusammenhänge zwischen Prädiktoren, Psychopathologie und kognitiver Leistungsfähigkeit im 1. Jahr Follow-up in der Rehabilitation

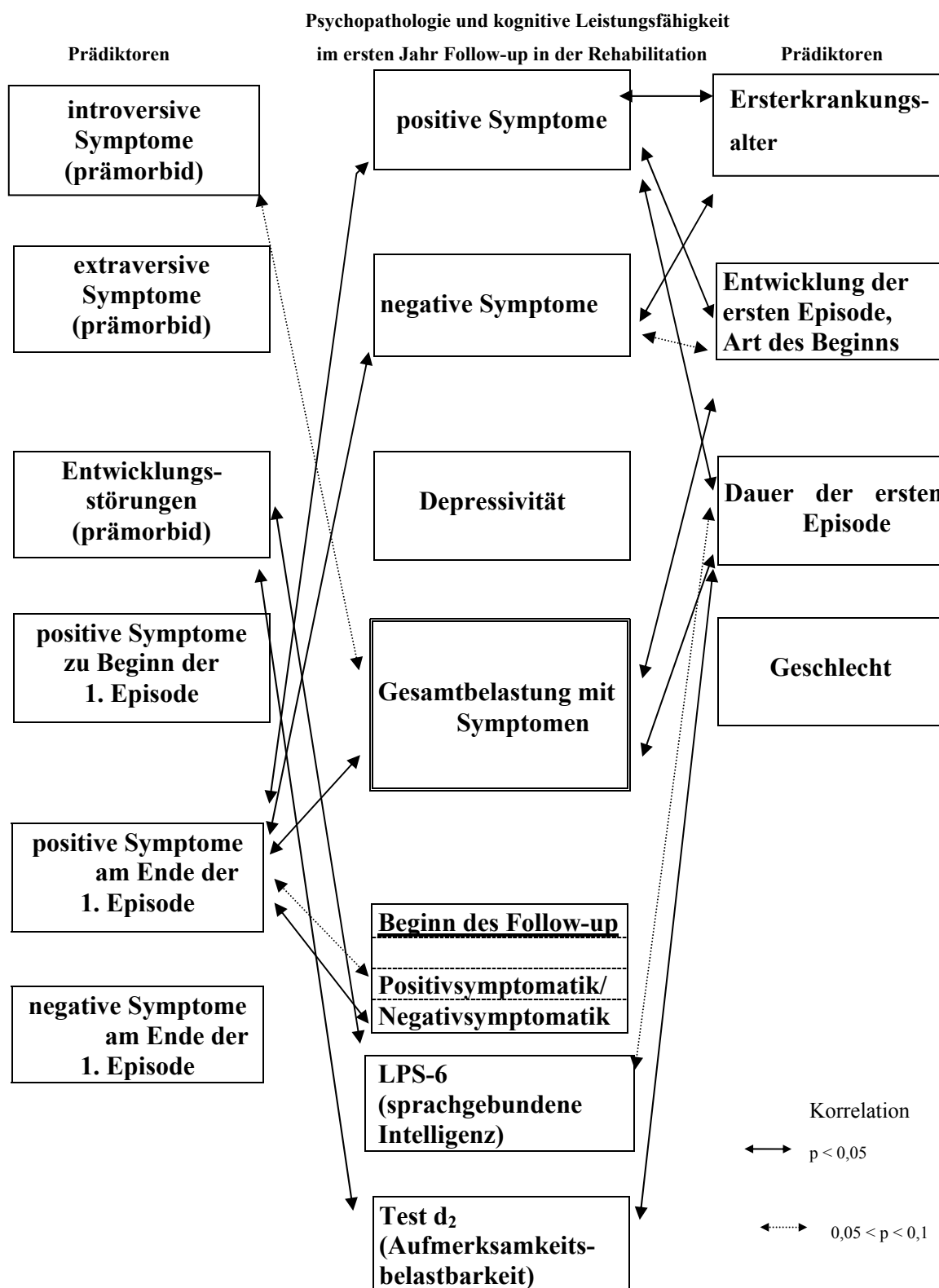


Abb.6.10: Eingangsvariablen in ihrer prädiktiven Bedeutung für die durchschnittliche Gesamtsymptombelastung sowie die kognitive Leistungsfähigkeit während der Einjahresuntersuchung
 \longleftrightarrow $0,05 < p < 0,1$; \longleftrightarrow $p < 0,05$ beschreibt die Beziehung zwischen Variablen, die bei einer logistischen Regression auf einem 0,05 Signifikanzniveau im Modell verbleiben.

In der *Tabelle A3* sind die Items in Bezug auf ihre prädiktive Bedeutsamkeit nochmals zusammenfassend dargestellt (*Anhang 14*).

6.2.3 Prädiktoren in Bezug auf das psychosoziale Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (*Abbildung 6.11*)

Nach univariater Analyse zeigten sich in der Kategorie **prämobider Belastungsfaktoren** lediglich die psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen in Bezug auf den ermittelten GAF-Score von prognostischer Relevanz.

Die Dichotomisierung introversiver/extroversiver Symptombelastung lieferte kein Kriterium in Bezug auf die Vorhersagbarkeit des Verlaufs.

Die symptomatische Ausgestaltung der **ersten Episode**, bzw. die differenzierte Auswertung der SANS- und SAPS-Scores zu Beginn und am Ende der 1. Episode waren von keinerlei prädictierendem Wert.

Einen prädictiven Faktor stellte dagegen die während des ersten Jahres der Follow-up-Studie ermittelte **Gesamtbelastung** mit Symptomen dar. Der Ausprägungsgrad an positiver Symptomatik besaß einen negativ beeinflussenden Effekt. Negativ-Symptomatik und Depressivität ließen dagegen keine prognostische Relevanz erkennen. Bezüglich der Analyse der ersten Episode verblieb lediglich die zeitliche Ausdehnung, bzw. **Dauer** als prädictierende Variable.

Als ebenfalls irrelevant stellte sich die Anbahnungsphase (akut, subakut, schleichend) der ersten Episode dar.

Das **Ersterkrankungsalter** mit dem ausgewählten Cut off (<14 Jahre alt) wies ebenso weder einen prognostisch günstigen noch ungünstigen Wert auf.

Im Gegensatz dazu erwies sich das Item **weibliches Geschlecht** als Prädiktor für eine relativ weniger schlechte Prognose.

In Bezug auf die testpsychologisch ermittelte **kognitive Leistungsfähigkeit** im ersten Jahr der Follow-up-Studie konnte der sprachgebundenen Intelligenz ein prädictiver Aussagewert zugesprochen werden. Sowohl die **Konzentrationsfähigkeit** als auch die „flüssige“ **Intelligenz** blieben dagegen für das Niveau der psychosozialen Anpassung unerheblich.

Zusammenfassung:

Im Hinblick auf das Ausmaß **psychosozialer Anpassung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung** waren folgende **Parameter von Bedeutung**:

1. psychomotorische Entwicklungsstörungen
2. Dauer der ersten Episode
3. Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode
4. Geschlecht
5. die während der Follow-up-Studie durchschnittlich gemessene sprachgebundene Intelligenz
6. die während der Follow-up-Studie durchschnittlich gemessene Symptombelastung

Anmerkung: An dieser Stelle sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Abbildungen 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 und 6.5, 6.6, 6.7, 6.8 und 6.9 auf der Grundlage der graphischen Darstellungen der Habilitationsschrift SCHULZ (1994) entstanden sind. Sie stellen einen wesentlichen Anteil der Ergebnisse meiner Mitarbeit an der retrospektiven Daten- und prospektiven Befunderhebung dar.

Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und psychosozialer Anpassung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

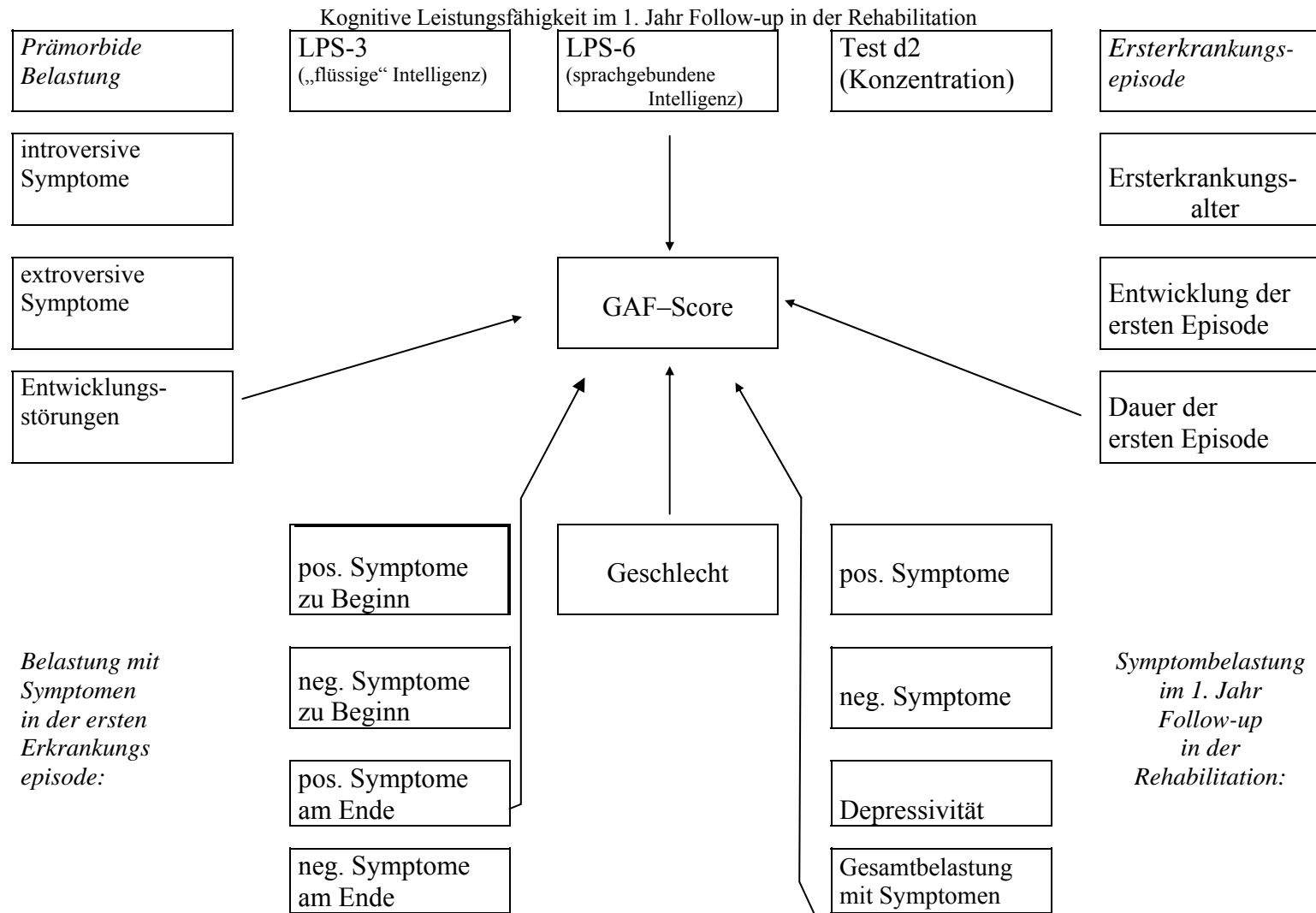


Abb. 6.11: Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und psychosozialer Anpassung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

6.2.4 Synopsis der Korrelationskoeffizienten aller Untersuchungszeitpunkte

In der *Tabelle 6.22* sind die Korrelationskoeffizienten als Ausdruck des Zusammenhangs zwischen Eingangsvariablen und Prädiktionskriterien zusammenfassend dargestellt.

P R Ä D I K T O R E N	Kognitive Leistungsfähigkeit und durchschnittliche SYMPTOMBELASTUNG während der Einjahresuntersuchung						Psycho- soziales Anpassungs- niveau zum Zeitpunkt der Nachunter- suchung
	Negativ- symptomatik zu Beginn des Follow-up	Positiv- symptomatik	Negativ- symptomatik	Gesamt- symptom- belastung	LPS-6	D2- Test	GAF-Score
Entwicklungs- störungen					$r = -0,47$ *	$r = -0,43$ *	$P < 0,05$ *
Erst- erkrankungs- alter			$r = -0,42$ *				
Entwicklung, Art des Beginns der 1. Episode		$r = 0,35$ *		$r = 0,36$ *			
Dauer der Erstepisode		$r = 0,41$ *		$r = 0,35$ *		$r = -0,43$	$P < 0,05$ *
Positiv- symptomatik am Ende der 1. Episode	$r = 0,45$ *	$r = 0,37$ *	$r = 0,35$ *	$r = 0,43$ *			$P < 0,05$ *
Geschlecht							$P < 0,05$ *
LPS-6							$P < 0,05$ *
Gesamt- symptom- belastung							$P < 0,05$ *

Tab. 6.22: Korrelation zwischen Eingangsparametern und Prädiktionskriterien zu allen Untersuchungszeitpunkten (r =Korrelationskoeffizient nach Spearman; * p =signifikant)

Zusammenfassung der prädiktiven Wertigkeit der einzelnen Prädiktoren in Bezug auf die Prädiktionskriterien zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

1. **Prämorbide psychomotorische Entwicklungsstörungen** stehen in einem negativen Korrelationszusammenhang mit der sprachgebundenen Intelligenz und der Aufmerksamkeitsbelastbarkeit für den mittelfristigen Verlauf, d.h. je ausgeprägter die kindlichen Störungen waren, um so gravierender sind die Einschränkungen der intellektuellen Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit im weiteren Krankheitsverlauf. Gleichzeitig präzisieren sie das psychosoziale Anpassungsniveau.
2. **Das Ersterkrankungsalter** prädiziert in einer negativen Korrelation die durchschnittliche Negativsymptombelastung. Das bedeutet, dass ein früher Ersterkrankungszeitpunkt einen hohen Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik erwarten lässt.
3. Die **Art der Entwicklung der Episode** ist von Bedeutung für das durchschnittliche Belastungsniveau mit positiven Symptomen sowie der Gesamtsymptombelastung.
4. Die **Dauer der ersten Episode** steht in einem positiven Korrelationszusammenhang zu der durchschnittlichen Belastung an positiven Symptomen sowie der Gesamtbelastung. Außerdem prädiziert sie das Ausmaß der Aufmerksamkeitsbelastbarkeit. Gleichzeitig besteht ein Zusammenhang zum GAF-Score zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.
5. Die **Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode** lässt die Negativsymptombelastung zu Beginn des Follow-up und die durchschnittliche Gesamtsymptombelastung erwarten. Gleichmaßen prädiziert sie Positiv- und Negativsymptomatik.
6. Das **Geschlecht** ist von Bedeutung für das soziale Anpassungsniveau am Ende des Untersuchungszeitraumes.
7. Die über den Einjahreszeitraum der prospektiven Untersuchung ermittelten Werte der **sprachgebundenen Intelligenz** stehen in einem signifikanten Verhältnis zum psychosozialen Anpassungsniveau.
8. Die **Gesamtsymptombelastung** beeinflusst den Grad der Funktionsbeeinträchtigung am Ende des Untersuchungszeitraumes.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels *retrospektiver Datenermittlung* wurde eine Klientel von 40 Jugendlichen erfasst, die zu Beginn der prospektiven Untersuchung als Bewohner des Heilpädagogischen Kinder- und Jugendheimes Leppermühle an einem Rehabilitationsprogramm teilnahmen. Damals wurden 57,5 % der Jugendlichen mit Clozapin behandelt.

Sie waren im durchschnittlichen Alter von 14,8 Jahren (1. Auftreten prodromaler Symptome) bzw. 15,6 Jahren (stationäre Aufnahme zu Beginn der 1. Episode) an einer DSM-III-R- bzw. ICD-10- Schizophrenie erkrankt, acht von ihnen bereits vor Vollendung des 14. Lebensjahres. In der praemorbiden Entwicklung ließen sich Maxima erster psychischer Auffälligkeiten zum einen um das 6. Lebensjahr zum anderen um das 12. Lebensjahr eruieren. Dabei war der Anteil ausschließlich introversiver Symptombelastungen mit 42,5 % hoch im Vergleich zu einem Prozentsatz von 10 % ausschließlich extrovertierter Symptomatik. Ein Viertel der Kinder wies Verhaltensauffälligkeiten beider Bereiche auf. Psychomotorische Entwicklungsdefizite fanden sich bei 14 Jugendlichen (neun Jungen und fünf Mädchen) in der Vorgeschichte. Auffällig war ebenfalls ein hoher Anteil (n=15) niedriger Intelligenz (IQ<85), wobei auch die Jungen (n=11) zahlenmäßig stärker vertreten waren als die Mädchen (n=4). Hinweise auf hirnorganische Beteiligung waren insgesamt bei 13 Kindern in der Vorgeschichte aufgetreten, auch diesbezüglich waren die Jungen (n=8) stärker belastet als die Mädchen (n=5). Unter den psychosozialen Belastungsfaktoren fiel ein hoher Anteil getrennt lebender (15 %) bzw. geschiedener (12,5 %) Elternpaare auf, durch den Tod eines Elternteiles waren 12,5 % der Kinder betroffen. 30 % mussten sich mit einem drogen- und/ oder alkoholabhängigen Elternteil auseinandersetzen, 17,5 % hatten an Schizophrenie erkrankte Angehörige ersten Grades.

Die *retrospektive* Analyse hinsichtlich der Plus-/Minussymptomatik nach ANDREASEN (s. S. 20, 25, 59) ergab eine TypIII-Zuordnung von 92,5 % zu Beginn bzw. 67,5 % am Ende der ersten Episode, in 15 Fällen fand ein Kategorienshift statt, wobei es vom Typ III zu Typ II nur eine unidirektionale Entwicklung gab. Am Ende der ersten Episode befanden sich zwei Patienten in Remission, zu Beginn der prospektiven Untersuchung war es ein Patient. In 29 Fällen entsprach der Krankheitsverlauf zu Beginn der prospektiven Untersuchung bereits den Kriterien der

Chronizität nach DSM-III-R bzw. ICD 10, fünf Patienten befanden sich in einem subchronischen Stadium. Jeweils die Hälfte der Patienten war mit Clozapin bzw. einem typischen Neuroleptikum behandelt worden, wobei die erste Gruppe eine um acht Monate längere Behandlungsphase aufwies, ebenso wie eine um ein Drittel höhere Frequenz stationärer Aufenthalte.

Zum Zeitpunkt der *Nachuntersuchung*, durchschnittlich acht Jahre nach Erkrankungsbeginn, betrug das Durchschnittsalter der jungen Erwachsenen 23,4 Jahre. Die Zahl der Rehabilitanten in der Leppermühle belief sich nur noch auf 17 Patienten. 55 % lebten anderweitig in mehr oder weniger betreuten Lebensumständen, vier hatten aufgrund erneuter Exazerbation stationär behandelt werden müssen. Nur ein Mann war dazu in der Lage, ohne Inanspruchnahme des Versorgungsnetzes ein gesellschaftlich integriertes Leben zu führen, was ihn jedoch große Anstrengungen kostete. Die Patientin, die sich nach geplanter Wiederaufnahme in ein PKH im Rahmen einer akuten Episode im Straßenverkehr suizidiert hatte (Sommer 1993), hatte eine Außenwohngruppe des Kinder- und Jugendwohnheimes besucht. Ihre Daten flossen als Items, die den Status vor dem Suicid widerspiegeln, in die Untersuchung mit ein. Die Beschäftigungssituation ist Ausdruck des allgemein ungünstigen Rehabilitationsniveaus. Drei Probanden hatten eine Anstellung auf dem ersten Arbeitsmarkt gefunden, unabhängig vom Arbeitsmilieu fanden sich eine Angestellte und sechs Lehrlinge, 82,5 % waren nicht erwerbstätig im eigentlichen Sinne, und 80 % lebten von der Sozialhilfe. Hinsichtlich Beziehungsgestaltung und Wahrnehmung gesellschaftlicher Rollen waren erhebliche Einbußen zu verzeichnen. Nur eine Frau konnte eine umfassende Beziehung eingehen, bei Dreiviertel der jungen Erwachsenen war das Verhalten mehr oder weniger von sozialem Rückzug geprägt, Freizeitaktivitäten ohne jegliche Fremdmotivation lagen in 82,5 % der Fälle brach, auf ihr äußeres Erscheinungsbild legten nur 25 % selbständig Wert. Das Arbeitstempo entsprach nur in sechs Fällen dem Anspruchsniveau, nur ca. 12 % übernahmen ihre gruppenbezogenen Aufgaben uneingeschränkt, die Wahrnehmung und Berücksichtigung der Interessen des Gegenübers gelang nur der Hälfte der Erkrankten.

Zusammenfassend ließ sich das *psychosoziale Funktionsniveau* vergleichend anhand dreier Meßskalen darstellen. Nach MAS-Achse VI (GAF-Skala bzw. DAS-M) galten drei ehemalige Patienten (vier bzw. fünf) als sozial gut angepaßt, während 15 (13 bzw. 11) einem mittleren Anpassungsniveau entsprachen. Mehr als die Hälfte (55 %)

mussten der Kategorie schlechter sozialer Adaptation zugeordnet werden (57,5% anhand der GAF-Skala, bzw. 60 % nach DAS-M).

Als *Prädiktoren* in Bezug auf die Negativsymptombelastung während des Zeitraums der *Follow-up-Untersuchung* ließ sich der Ausprägungsgrad der Plussymptomatik am Ende der ersten Episode, eine eher schleichende Entwicklung der Symptomatik vor Erstmanifestation sowie eine tendenziell länger anhaltende erste Episode definieren ($p < 0,05$). Ebenso standen das Ausmaß der Positivsymptomatik am Ende des Erstmanifestationszeitraumes sowie das Ersterkrankungsalter in einem positiven Korrelationszusammenhang mit der Negativsymptomatik im weiteren Rehabilitationsverlauf. Die Gesamtsymptombelastung ließ sich prädictieren anhand der Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode, der Art der Entwicklung sowie der Dauer der ersten Krankheitsphase jeweils ($p < 0,05$). Als Prädiktoren für das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen (hier der sprachgebundenen Intelligenz) lassen sich praemorbide Entwicklungsstörungen ($p < 0,05$) sowie die Dauer der ersten Episode ermitteln (p 0,05 bis 0,1). Ebenso beeinflussen praemorbide Entwicklungsstörungen den Ausprägungsgrad kognitiver Defizite im weiteren Krankheitsverlauf. Die Dauer der ersten Episode steht in einem positiven Korrelationszusammenhang mit dem späteren Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik, der Gesamtsymptombelastung sowie der sprachgebundenen Intelligenz. Der Faktor des Geschlechts, der zu dem früheren Korrelationszeitpunkt keine Beeinflussungsgröße darstellte, fällt nun als prognostische Variable ins Gewicht: die Frauen zeigen ein durchschnittlich günstigeres psychosoziales Anpassungsniveau.

Die Einteilung in systematische und unsystematische Psychosen entsprechend der *LEONHARDschen Begriffe* ergab nur in Bezug auf das spätere psychosoziale Anpassungsniveau, nicht jedoch in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Belastung mit Positiv- bzw. Negativsymptomatik einen prognostischen Hinweis. Die Einteilung nach ANDREASEN ließ keine distinkten Verlaufstypen erkennen. Der Verlaufstyp 7 (nach HARDING) stellte den Hauptrepräsentanztyp unserer Population dar.

Hervorzuheben ist, dass sich in einem Zeitraum von zwei Jahren bis zur Nachuntersuchung unter Rehabilitationsbedingungen der Grad psychosozialer Anpassung in 57,5% der Fälle verbesserte, während er bei acht Klienten konstant blieb und sich bei 22,5% weiter verschlechterte.

8. DISKUSSION

8.1 Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf die Verlaufsprädiktoren

8.1.1 Bedeutung der Praemorbidität

ad Hypothese 3.2.1.1: Zur Bedeutung des Kriteriums *Geschlecht* konnten wir zeigen, dass in der Gruppe der Adoleszenten die Patientinnen eine bessere Prognose haben als die Patienten – und sehen uns damit im Einklang mit den Ergebnissen anderer Verlaufsuntersuchungen an einer kinder- und jugendpsychiatrischen Klientel. (ANNESLEY 1961, INOUE et al. 1986, ANGERMEYER 1989). Auch TEPPER (1998) konnte diesen Zusammenhang an einer Klientel von 101 PatientInnen bestätigen, die sich im Zeitraum von 1983 bis 1988 aufgrund einer schizophrenen Erkrankung einer stationären Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg unterziehen musste. Auch im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie (HÄFNER 1992, HÄFNER et al. 1992, 1993a, 1993b, 1994; HUBER et al. 1979, SURGULADZE 1996) zeigten Frauen ein durchschnittlich günstigeres psychosoziales Anpassungsniveau. Zu diesem Ergebnis kommen auch HARRISON et al. (1996) und GANEV (2000). HÄFNER und NOWOTNY (1995) werten dieses Phänomen jedoch nicht als Ausdruck einer weniger schwer ausgeprägten Symptomatik, sondern als Hinweis auf die Tatsache eines späteren Ersterkrankungsalters, was bedeutet, dass Behinderung oder Stillstand der sozialen und kognitiven Entwicklung zu einem lebensphasisch späteren Zeitpunkt stattfinden. Allerdings hatten wir in unserer Studie - wie auch BUNK et al. (1999) und FRAZIER et al. (1996) - in Bezug auf den Ersterkrankungszeitpunkt keine signifikante Geschlechterdifferenz festgestellt. Später behaupteten HÄFNER und AN DER HEIDEN (1999) jedoch, dass trotz des Altersunterschiedes bei Erkrankungsbeginn der weitere Krankheitsverlauf nicht mehr differiere, weil der soziale Verlauf langfristig bei Frauen und Männern konvergiere. EGGERS et al. (1999) zeigten einerseits, dass es keine Geschlechterdifferenzen gebe – weder in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Verhaltensauffälligkeiten und erster psychiatrischer Symptome noch bzgl. der Ersthospitalisation – andererseits schien die kumulative Prävalenz bei Mädchen (zwischen 7 und 15 Jahren) früher zu sein als bei Jungen (zwischen 10 und 18 Jahren). Dagegen fanden STULICH et al. (1996), dass Frauen zwar ein höheres Ersterkrankungsalter und eine bessere prämorbid soziale Anpassung zeigen, sich der

weitere Krankheitsverlauf jedoch nicht von dem männlicher Patienten unterscheidet. SCHMIDT und BLANZ (1992), MASTERSON (1956) sowie CARTER und CAMB (1942) konnten die Bedeutung der Geschlechterspezifität in Bezug auf die Prognose ebenfalls nicht bestätigen. ANGERMEYER und KÜHN (1988) kamen zu dem Ergebnis, dass – wenn überhaupt geschlechterspezifische Unterschiede festzustellen seien, diese immer zugunsten der Frauen ausfielen.

ad Hypothese 3.2.1.2: In Bezug auf das *Ersterkrankungsalter* konnten wir zeigen, dass sich ein Erkrankungszeitpunkt vor dem 14. Lebensjahr zunächst über eine höhere Negativsymptombelastung während des Zeitraums der Follow-up-Studie für den weiteren Verlauf ungünstig auswirkt. Vier Jahre später zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung jedoch verliert der Prädiktor an Bedeutung. Das bedeutet, dass der von uns gewählte Cut-off-Wert von 14 Jahren für den Langzeitverlauf kein Diskriminationskriterium für ein günstiges bzw. ungünstiges Niveau psychosozialer Anpassung darstellt.

Grundsätzlich liegen inzwischen widersprüchliche Erkenntnisse bezüglich der Bedeutung des Ersterkrankungsalters vor. Vielfach herrscht Einigkeit darüber, dass mit einem jüngeren Ersterkrankungsalter eine ungünstigere Prognose anzunehmen sei (KIMURA et al. 1978, DeLISI 1992, SCHMIDT et al. 1995). Auch ALAGHBAND–RAD et al. (1995) sahen in der COS (childhood onset schizophrenia) eine besonders maligne Form der Schizophrenie. EATON et al. (1995) identifizierten das Ersterkrankungsalter als einen aussagekräftigen Prädiktor in Bezug auf die Häufigkeit der Rehospitalisierungen. Dieses Ergebnis steht jedoch nicht im Einklang mit anderen Forschungsergebnissen.

INOUE et al. (1986), REMSCHMIDT et al. (1994) und SCHULZ (1998), TEPPER (1998) schätzten die Prognose der nach dem 14. Lebensjahr Erkrankten signifikant günstiger ein gegenüber der früher Erkrankter, MASTERSON (1956) zog die Trennlinie für einen ungünstigeren Verlauf ebenfalls vor dem 15. Lebensjahr. EGGERS und BUNK definierten den Cut–Off mit dem 12. Lebensjahr (1996). Für ihre Klientel mit einem Ersterkrankungsalter zwischen 6 und 14 Jahren (im Durchschnitt 11,8 Jahre) bei einer Katamnese–Dauer von 42 Jahren gaben EGGERS und BUNK (1996) an, dass ein frühes Ersterkrankungsalter mit hohen Einbußen an sozialer Kompetenz korreliere. EGGERS und BUNK (1997) zeigten, dass ein akuter Erkrankungsbeginn jenseits des zwölften Lebensjahres wesentlich häufiger

aufzufinden sei als zu einem früheren Erkrankungszeitpunkt. Gleichzeitig sei dieser gekoppelt an einen relativ guten psychosozialen Anpassungsscore. Dagegen beschrieben POLLACK et al. (1968) erst einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den weiteren Verlauf jenseits eines Erkrankungsalters von 30 Jahren. BASSO et al. (1997) unterschieden Verlaufsformen mit adoleszentem Beginn (<21 Jahre) mit einem ungünstigen Ausgang von solchen mit Erstexacerbation im Erwachsenenalter (>25 Jahre).

KRAUSZ (1990) kam zu dem Ergebnis, dass der Verlauf einer schizophrenen Symptomatik, die vor dem 18. Lebensjahr beginne, eine ungünstigere Prognose aufweise als eine Erstmanifestation zu einem späteren Zeitpunkt. Als Begründung schickte er voraus, dass "das vor der Erkrankung erreichte Ausmaß an psychischer und sozialer Struktur ebenso wie die praemorbide Persönlichkeit wichtige verlaufsbeeinflussende Faktoren" seien, und sah sich darin in Übereinstimmung mit EGGERS (1973) und LEMPP (1973) und SCHULZ et al. (1994).

EGGERS et al. (1999) kamen einerseits zu dem Ergebnis, dass vor dem zwölften Lebensjahr Erkrankte einen schlechteren Remissionsgrad erreichen als später Erkrankte, andererseits behaupteten sie, dass letztendlich der weitere Verlauf nicht mehr zu unterscheiden sei von Krankheitsverläufen mit Ersterkrankung im Erwachsenenalter. ROSENBAUM ASARNOW und TOMPSON (1999) kamen zu dem Ergebnis, dass Ersterkrankung im Kindes- und Jugendalter mit Hilfe der neueren Therapiemethoden kein schlechteres Ausgangsniveau aufweise als im Erwachsenenalter. Ebenso zeigten BUNK et al. (1999), dass die EOS (early onset schizophrenia < 10 Jahre) noch überwiegend durch unspezifische Symptome geprägt sei, während sich das Symptomprofil der COS (childhood onset schizophrenia) jedoch nicht mehr von dem der AOS (adult onset schizophrenia) unterscheide. Entsprechend formulierten HÄFNER und NOWOTNY (1995), dass in Bezug auf den sozialen Anpassungsgrad keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der lebensphasisch unterschiedlichen Ersterkrankungszeitpunkte festzustellen seien. Allerdings wird hier EOS (early onset schizophrenia) definiert als Erkrankung im bzw. vor dem 20. Lebensjahr im Vergleich zur medium-onset-Gruppe (zwischen 20 und 35 Jahren) und der late onset schizophrenia mit Ersterkrankung zwischen 35 und 60 Jahren. MAZIADÉ et al (1996a) hatten einerseits ein schlechteres Ausgangsniveau der EOS konstatiert, andererseits in Bezug auf das psychopathologische Erscheinungsbild keinen Unterschied hinsichtlich der unterschiedlichen Ersterkrankungszeitpunkte

festgestellt. Hier wird deutlich, dass der Begriff 'frühes Ersterkrankungsalter' unterschiedlich definiert ist – sicherlich auch als Ausdruck unterschiedlicher Vorstellungen davon, welche Prozesse in der Adoleszenz vollzogen werden müssen, bzw. ab wann diese als abgeschlossen gelten.

HOLLIS (1995) unterschied zwischen childhood-onset (7 bis 13 Jahre) und adolescent-onset (14 bis 17 Jahre). Zur Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Ersterkrankungsalter, Symptomatik und Prognose sei noch WIECK (1965) angeführt, der betonte, dass die Symptomatik – je jünger das Kind - umso ärmer sei. BETTES und WALKER (1987) hatten beobachtet, dass in der Kindheit gehäuft Minussymptome auftreten, die in der darauffolgenden Phase in zunehmendem Maße von der Produktivität schizophrener Symptomatik abgelöst werden. Bei einer Gruppe von 4- bis 18-Jährigen kam KRAUSZ (1990) dagegen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer schlechteren Prognose ein größeres Symptomspektrum aufweisen. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse bzgl. des Ersterkrankungsalters können folgende Überlegungen angestellt werden: Die Tatsache, dass sich der Unterschied (< 14 Jahre) in der Spätadoleszenz (Alter während des Follow-up durchschnittlich 19 bzw. 20 Jahre) noch bemerkbar macht, im Zuge weiterer Entwicklung bis ins junge Erwachsenenalter (ca. 23 Jahre) jedoch verblasst, ließe zwei Erklärungsmöglichkeiten zu. Erstens liegen unterschiedliche Prädiktionskriterien zugrunde (1. Gesamtsymptombelastung, 2. Ausmaß psychosozialer Anpassung), sodass von daher ein Vergleich nicht unmittelbar möglich ist. Ein zweites Argument geht in die Richtung, dass unter dem Aspekt einer adäquaten gesellschaftlichen Integration, wie sie mit dem DAS-M gemessen wird, der Jugendliche, der mit 15/16 Jahren erkrankte, genauso wenig wie ein um zwei/drei Jahre Älterer die notwendigen Reifungsprozesse hat durchlaufen können, die ihn dazu in die Lage versetzt hätten, den gesellschaftlichen und beruflichen Anforderungen eines Erwachsenen entsprechen zu können. Insofern erscheint eine Zäsur im Alter von 18 Jahren (KRAUSZ 1990) u.U. angemessener. Der hohe Anteil sehr niedriger psychosozialer Anpassung unserer Klientel legt den Standpunkt nahe, in schizophrenen Psychosen der Kindheit und Adoleszenz, eine im Vergleich zum Erwachsenenalter schwerere Verlaufsform anzunehmen, und wird somit auch dem Wissen um entwicklungspsychologische Reifungs- und hirnorganische Maturationsprozesse in dieser hochspezifischen Umbruchsphase gerecht.

ad Hypothese 3.2.1.3: Zur Bedeutung *prämorbid* *Verhaltensauffälligkeiten* konnten wir die Kategorie *introversiv/extroversiv* nicht als signifikante Prädiktoren im Sinne von Trennkriterien für den weiteren Verlauf erfassen. Dagegen hatte TEPPER (1998) diese Variablen als Prognosekriterien für einen ungünstigen Verlauf ermitteln können. Dabei bestand zwischen den extroversiven Störungen und dem Anpassungsniveau ein signifikanter Zusammenhang – die introversiven korrelierten hochsignifikant mit einem ungünstigen Funktionsniveau. ALAGHBAND–RAD et al. (1995) bestätigten diese These insofern, als dass sie in ihrer Klientel mit Ersterkrankung vor dem zwölften Lebensjahr und malignem Ausgang einen wesentlich höheren Prozentsatz an extrovertierten Verhaltensauffälligkeiten fanden.

ad Hypothese 3.2.1.4: Übereinstimmend mit SCHULZ (1998) und TEPPER (1998) konnten wir in Bezug auf *psychomotorische Entwicklungsstörungen* eine prognostische Aussage hinsichtlich einer ungünstig beeinflussenden Komponente treffen. Darüberhinaus erhalten diese insofern noch eine besondere Bedeutung, als dass sie sowohl mit den Parametern kognitiver Leistungsfähigkeit, der sprachgebundenen Intelligenz sowie der Konzentrationsfähigkeit während der Follow-up-Studie - als auch mit dem Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung korrelieren. SCHULZ (1998) hatte einen (höchstsignifikanten) Zusammenhang zwischen Entwicklungsstörungen und dem Anpassungsniveau gefunden. ALAGHBAND-RAD et al. (1995) weisen besonders auf den hohen Anteil psychomotorischer Auffälligkeiten in Form von Stereotypien hin, der eine Klientel früh (< 12 Jahre) Erkrankter mit sehr schlechtem Ausgang charakterisiert. Auch REMSCHMIDT et al. (1994) hatten die Beobachtung organischer Befunde gemacht, die von „neurologischen Mikrobefunden und Elektroenzephalographie–Veränderungen bis hin zu einer verminderten Habituationsfähigkeit und verschiedenen neuropsychologischen Dysfunktionen führen.“ Entwicklungsverzögerungen i.S. von Aufmerksamkeitsstörungen und Lernbehinderungen fanden SOBIN et al. (2001) zu 60% prämorbid in einer Patientengruppe, die ein 2,5faches Risiko hatte, vor dem Alter von 17 Jahren an Schizophrenie zu erkranken. In einer prospektiven Kohortenstudie fanden ROSSO et al. (2000) motorische Koordinationsstörungen im Alter von 7 Jahren als Prädiktoren für eine spätere Erkrankung an Schizophrenie. ELMAN et al. (1998) hatten an 37 adoleszenten Patienten festgestellt, dass diejenigen, die in der Kindheit unter einer ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) litten, einen

vergleichsweise desolaten Verlauf und Ausgang aufwiesen. EGGERS et al. (2000) beschrieben an einer Gruppe von elf COS-Patienten (Ersterkrankung < 10 Jahre) in zehn Fällen Entwicklungsauffälligkeiten.

Im Gegensatz dazu kamen MAZIADE et al. (1996b) zu dem Ergebnis, dass prämorbid Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsstörungen keine prädiktive Bedeutung für das psychosoziale Anpassungsniveau im Erwachsenenalter besitzen.

ERLENMEYER-KIMLING et al. (2000) wiesen nach, dass Aufmerksamkeitsdefizite und Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten als (genetische) Risikofaktoren anzusehen seien. Die Assoziation von Verhaltensauffälligkeiten i. S. von sozialen Ängsten und Kontaktschwierigkeiten mit dem Auftreten einer schizophrenen Erkrankung wurden von CANNON et al. (2001) belegt. Ähnlich konnten auch McCLELLAN und McCURRY (1998) und KLAPAL et al. (1998) den Nachweis sozialen Rückzugs und mißlingender Beziehungen als Risikofaktoren erbringen. In einer Untersuchung zur prädiktiven Wertigkeit prämobider Variablen fanden BEARDEN et al. (2000) das Item soziale Fehlanpassung im Alter von 7 Jahren und Verhaltensauffälligkeiten i. S. von Echolalie und unmotiviertes Lachen im Alter von 4 und 7 Jahren als einen Prädiktor für eine spätere Exacerbation.

Ebenso wies HOLLIS (2000) einen signifikanten Zusammenhang nach zwischen prämobiden sozialen Auffälligkeiten und motorischen und sprachlichen Entwicklungsverzögerungen. KELLY und MURRAY (2000) messen dagegen psychomotorischen und kognitiven Entwicklungsstörungen eine nur untergeordnete Bedeutung bei. Auch ISOHANNI et al. (2000) sprechen von einer auffallenden Häufung motorischer-, emotionaler-, kognitiver- und Verhaltens-Auffälligkeiten in der prämobiden Vorgeschichte später Schizophrener.

Die Tatsache, dass der psychosoziale Anpassungsgrad auch direkt signifikant prädiziert wird durch die sprachgebundene Intelligenz, legt die Möglichkeit nahe, beide Kriterien im Sinne von Kofaktoren zu verstehen, die eine gemeinsame Ursache als Grundlage haben könnten. In eine vergleichbare Richtung diskutieren ERLENMEYER-KIMLING et al. (2000), BEARDEN et al. (2000), SOBIN et al. (2001) und ALAGHBAND-RAD et al. (1995) ihre Ergebnisse, wobei sie die Hypothese des Einflusses einer genetischen Komponente aufstellen. Unsere Beobachtung der Koinzidenz wird hingegen zunächst unterstützt durch die Tatsache der hohen Anzahl hirnorganischer Beeinträchtigungen.

Neben dem Prognosefaktor **Dauer der Erstepisode** sind Beeinträchtigungen der **psychomotorischen Entwicklung** der einzige Faktor, der sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten als stabil erweist.

ad Hypothese 3.2.1.5: Zur Bedeutung des **Intelligenzniveaus** ist zu sagen, dass der IQ als *prämorbid Variable* als prädiktiver Faktor nicht berechnet wurde. Deskriptiv jedoch wurde ein auffallend hoher Anteil niedriger Intelligenz erfasst, die als ein Kriterium kumulierender negativer Ausgangsbedingungen den weiteren Verlauf ungünstig beeinflusst (s.u.).

Ein günstiger Prädiktoreffekt einer guten Intelligenz wurde in anderen Untersuchungen beschrieben (REMSCHMIDT 1988, TEPPER 1998, MARTIN 1991). KELLY und MURRAY (2000) sahen in einem niedrigen Intelligenzquotienten einen genetischen Risikofaktor, an Schizophrenie zu erkranken, AMMINGER et al. (2000) wiesen auf prämorbid intellektuelle Defizite hin und stellten die These auf, dass diese zurückzuführen seien auf eine Beeinträchtigung des PIQ (Performance IQ).

In der vorliegenden Untersuchung hingegen konnte gezeigt werden, dass die **sprachgebundene Intelligenz**, die *während der prospektiven Untersuchung unter Rehabilitationsbedingungen* ermittelt wurde, das psychosoziale Anpassungsniveau beeinflusst. Insofern scheint die Vergleichbarkeit mit anderen Ergebnissen, die sich überwiegend auf die Variable als *prämorbid Funktion* beziehen, eingeschränkt. Ausgehend von der Hypothese, dass die Sprachkompetenz während des Krankheitsverlaufs das prämorbid Niveau reflektiert, erscheint ein Vergleich dennoch gerechtfertigt. Unter dieser Prämisse gelangten TAMMINGA et al. (1998) übereinstimmend zu der Aussage, dass das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung einen prädiktiven Effekt auf das letztendliche Funktionsniveau besitze.

Nach EGGERS und KLAPAL (1997) seien unabhängig vom Ersterkrankungsalter die praemorbid Persönlichkeit und das Intelligenzniveau prognostisch bedeutsam. Praemorbid syntone und kontaktfähige Kinder zeigten einen günstigeren Verlauf als sensitiv gehemmte, eigenbrötlerische und schizoide.

ALAGHBAND–RAD et al. (1995) fanden in einer Gruppe vor dem zwölften Lebensjahr Erkrankter einen vergleichsweise hohen Prozentsatz an sprachlichen Entwicklungsverzögerungen und Sprech– und Sprachstörungen sowie SOBIN et al. (2001) von einem signifikant hohen Anteil an Aufmerksamkeitsdefiziten und Lernschwierigkeiten sprachen. Auch BEARDEN et al. (2000) wiesen der sprachgebundenen Intelligenz eine prospektive Rolle zu. Unter dem Aspekt

kommunikativer Defizite wiesen ABU-AKEL et al. (2000) auf die Bedeutung des sprachlichen Ausdrucksvermögens als Funktion der sprachgebundenen Intelligenz hin. Mit unseren Ergebnissen befinden wir uns ebenso im Einklang mit HOLLIS (1995), der retrospektiv bei Vorliegen von Einschränkungen der Sprachproduktion sowie des Sprachverständnisses ein höheres Erkrankungsrisiko ermittelte.

Die Ergebnisse erscheinen insofern plausibel, als dass die intellektuellen Fähigkeiten, z.T. vermittelt über die sprachliche Ausdrucksfähigkeit, eine höhere soziale Kompetenz sowie die Ausbildung differenzierter Copingstrategien ermöglichen. Insofern können wir uns der Auffassung SCHMIDT et al. (1995) anschließen, der behauptete: „Dass ein gutes intellektuelles Ausgangsniveau den Verlauf günstig beeinflusst, ist trivial...Dieses Merkmal korreliert... mit dem Sozialverhalten zu Beginn der Indexperiode und verweist auf die Bedeutung der prämorbidem Persönlichkeitsstruktur.“ (SCHMIDT et al. 1995).

Darüberhinaus konnte wiederum gezeigt werden, dass das Ausmaß der sprachgebundenen Intelligenz als einziger Variablen prädiziert wird durch (früh) kindliche psychomotorische Entwicklungsstörungen, d.h. ein höherer Grad psychomotorischer Einschränkungen prädiziert schwerere kognitive Einbußen im weiteren Verlauf der Erkrankung.

Zusammenfassend muß kritisch in Bezug auf alle **prämorbidem Ausgangsbedingungen** angemerkt werden, dass das durchschnittlich ermittelte psychosoziale Anpassungsniveau für die individuelle Prognose von geringer Bedeutung ist. Selbst wenn das Funktionslevel der Betroffenen mit guten Ressourcen im Vergleich zu denjenigen mit eher ungünstigen Ausgangsparametern ein höheres Maß an sozialer Integration ermöglicht, so hat der Einzelne gemessen an seinem prämorbidem Entwicklungspotential unter Umständen unter schwereren Einbußen zu leiden als ein vergleichbarer Patient mit einem relativ niedrigen prämorbidem Kompetenzniveau. Das bedeutet, dass zur Einschätzung des tatsächlichen verheerenden Ausmaßes der schizophrenen Erkrankung ein jeweils individueller Score ermittelt werden müßte, der die Diskrepanz zwischen dem - unter Berücksichtigung aller Ausgangsparameter - zu erwartenden (Sollwert) - und dem krankheitsbedingt tatsächlich erreichten psychosozialen Anpassungsniveau (Istwert) ermittelt.

Anmerkung:

Die Frage, ob und inwieweit hohe **psychosoziale Belastungsfaktoren** Zeitpunkt und Art der Erstmanifestation beeinflussen, bliebe in einer Multifaktorenanalyse des

hochkomplexen Geschehens zu diskutieren. Hier konnte deskriptiv der Hinweis erbracht werden, dass ein hoher prämobiler Belastungsgrad ein ungünstiger Verlaufsprädiktor zu sein scheint. Erwähnte Vergleichsuntersuchungen lassen die Bedeutung psychosozialer Belastungsfaktoren auch eher indirekt erschließen, als dass Milieubedingungen direkt als Beeinflussungsfaktoren in ihrer prädiktiven Bedeutsamkeit errechnet worden wären.

8.1.2 Bedeutung der Erstmanifestationsepisode

ad Hypothese 3.2.2.1: Im Gegensatz zu unseren Erwartungen in Bezug auf die **Art des Erkrankungsbeginns** stellt sich die protrahierte (>1 Monat) Entwicklung der Erstepisode als Prädiktor für einen hohen durchschnittlichen Ausprägungsgrad der **Positiv-** und nicht der **Negativsymptomatik** im Längsschnitt der Einjahresstudie dar. Dieses gilt auch für die **Gesamtsymptombelastung**. In Bezug auf das Outcome-Level jedoch ließ sich kein Korrelationszusammenhang erkennen.

Hiermit sehen wir uns nicht im Einklang mit TEPPER (1998), die einen hochsignifikanten Zusammenhang ermittelt hatte zwischen einer akuten (<1 Monat) Entwicklung der ersten Episode und einem besseren psychosozialen Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Katamnese. Entsprechend lautete die Auffassung von KING und PITTMAN (1971), nach der die Prognose einer akut einsetzenden Psychose im Jugendalter prognostisch günstig zu sein scheint – von 12 Patienten mit gutem Ausgang hatten knapp 60 % einen akuten Beginn. Eine Verlaufsuntersuchung von ERRERA (1957) wies ebenfalls in die Richtung – damals zeigten fast alle Patienten mit einem guten Ausgangsniveau eine akute Erstexacerbation. Ebenso bestätigt werden konnte die Auffassung durch CARTER und CAMB (1942). Entsprechend deuten die Ergebnisse von INOUE et al. (1986) auf eine Assoziation zwischen einem schleichenden Beginn und einem schlechten Verlauf hin. MASTERSON (1956) beschrieb erst ab einer Anbahnungsdauer von über einem Jahr eine schlechte Prognose. EGGERS und BUNK (1997) wiesen eine Korrelation der Variablen **akuter Beginn**, **Positivsymptombelastung** und **günstiger Ausgang** nach, EGGERS und KLAPAL (1997) fanden einen akuten Beginn signifikant häufiger assoziiert mit einem späteren Ersterkrankungsalter (>12 Jahre) und einer höheren Remissionswahrscheinlichkeit. HARRISON et al. (1996) wiesen dem Modus der Episodenentwicklung eine lediglich beeinflussende Wirkung, jedoch im Gegensatz zu

GANEV (2000) keine eigentlich prädiktive Bedeutung zu. An dieser Stelle wird erneut das Problem der Vergleichbarkeit der Ergebnisse - noch dazu über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten - deutlich, da meistens unterschiedliche Begriffe und Definitionen zugrundeliegen. Die Prodromalphase abzugrenzen gegen den Beginn der Erstepisode, erscheint v.a. retrospektiv sehr schwierig. EGGERS et al. (2000) waren zu der Überzeugung gelangt, die Unterscheidung zwischen prämorbidem und prodromalen Symptomen habe sich als willkürlich erwiesen.

ad Hypothese 3.2.2.2: In Bezug auf die *Dauer der Erstepisode* stellten wir fest, dass sie sich sowohl auf die Positiv- als auch die Gesamtsymptombelastung während der Follow-up-Studie auswirkt. Ebenso korreliert sie mit der Aufmerksamkeitsbelastbarkeit und damit mit einem Teil kognitiver Einbußen. Hiermit wird erkennbar, dass sich in der Dauer der Erstepisode der Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt, der sich auch im weiteren Verlauf niederschlägt. Schließlich besitzt sie eine Bedeutung als Prädiktor für das psychosoziale Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Im Gegensatz hierzu kam KRAUSZ (1990) zu dem Ergebnis, dass zwischen der Dauer der Erstepisode und dem weiteren Verlauf kein Zusammenhang bestehe - CIOMPI et al. (1979) vertraten hingegen eine andere Auffassung. Nach EGGERS (1973) beeinflussen Häufigkeit und Zeitdauer der einzelnen psychotischen Episoden den Krankheitsausgang nicht - auch noch nach einer einjährigen Episodendauer sei eine Restitutio ad integrum möglich. Demgegenüber sehen wir uns im Einklang mit SCHMIDT und BLANZ (1992), die das Kriterium am zuverlässigsten einschätzten in Bezug auf seine Prädiktorwertigkeit hinsichtlich des Beeinträchtigungsausmaßes zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Ebenfalls besteht Übereinstimmung mit weiteren Ergebnissen (TEPPER 1998, SCHULZ 1998, SCHMIDT et al. 1995, KIMURA et al. 1978, INOUE et al. 1986, MASTERSON 1956 und ERRERA 1957), wonach die Patienten mit einer länger als 6 Monate andauernden Erstepisode eine schlechtere Prognose besitzen.

ad Hypothese 3.2.2.3: In Bezug auf die *Symptombelastung zu Beginn der ersten Episode* konnten wir wiederum entgegen unserer Erwartung zeigen, dass die Symptomatik zu Beginn der ersten Episode für den weiteren Verlauf zu vernachlässigen ist, hingegen die **Positivsymptombelastung gegen Ende der**

Episode von ausschlaggebender prädikter Relevanz für den Symptombelastungsgrad während des Follow-up ist. Als wichtigste Variable prädiziert sie die **Negativsymptombelastung** zu Beginn - als auch die Gesamtsymptombelastung während der prospektiven Untersuchung. Wahrscheinlich spiegelt sich in der Positivsymptomatik am Ende der ersten - auch Behandlungsepisode - der hohe Anteil der Patienten wider, die sich unter Applikation herkömmlicher Neuroleptika als therapieresistent erwiesen hatten, eine Tatsache, die ebenso durch den prädiktiven Wert einer langen Erstepisode reflektiert wird. Auch REMSCHMIDT et al. (1994) waren zu diesem Ergebnis gekommen.

Unsere weitergehende Hypothese, dass sich eine hohe Symptombelastung zu **Beginn der Episode** in einem schlechten **Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung** niederschlägt, ließ sich ebenfalls nicht bestätigen. So stellt sich die Gesamtsymptomatik der Erstepisode für den Langzeitverlauf als irrelevant dar. MAZIADÉ et al. (1996b) sahen hingegen die Positiv- und Negativsymptombelastung während der akuten Episoden (neben dem prämorbidem psychosozialen Anpassungsniveau) als besten Prädiktor an. SCHMIDT und BLANZ (1992) hatten zwischen der Minussymptomatik zu Beginn und der am Ende der ersten Episode einen positiven - sowie zwischen ersterer und dem Funktionszustand einen negativen Korrelationszusammenhang ermittelt.

HARRISON et al. (1996) sahen in der Bedeutung des Frühverlaufs einen besonders strengen Prädiktor. LAY et al. (1997) kamen zu dem Ergebnis, dass der Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik - neben der Anzahl der stationären Aufenthalte (>2) - im Frühverlauf das Ausmaß späterer psychosozialer Beeinträchtigung prädiziert.

8.1.3 Bedeutung der Variablen der prospektiven Untersuchung für den Langzeitverlauf

ad Hypothese 3.2.3: Wie zu erwarten war, wird das psychosoziale Anpassungsniveau zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung prädiziert durch die durchschnittliche **Gesamtsymptombelastung** während der Einjahresuntersuchung.

Ein direkter Vergleich mit anderen Untersuchungen ergab sich nicht, da andere Autoren unterschiedliche Zeitpunkte in Bezug auf das Outcome-Level des Langzeitverlaufs wählten.

MAZIADE et al. (1996b) beschrieben den Schweregrad der Negativsymptomatik in den Intervallen zwischen den akuten Episoden als Prädiktor für das spätere Ausgangsniveau. EGGERS et al. (1999) waren zu dem Ergebnis gekommen, dass Positivsymptomatik und Gesamtsymptombelastung signifikant während des Verlaufs abnahmen, die Negativsymptomausprägung jedoch konstant blieb.

Außerdem stellt die über den Zeitraum der Follow-up-Studie gemessene **sprachgebundene Intelligenz** einen Prognosefaktor für das psychosoziale Anpassungsniveau dar.

8.1.4 Bedeutung der Klassifikations- und Verlaufstypen

ad Hypothese 3.2.4.1: Wir konnten zeigen, dass die Einteilung anhand des dichotomisierenden Prinzips ANDREASENs keine Trennkriterien ergibt, weder zur Beschreibung des psychopathologischen Zustandsbildes im Querschnitt noch als Parameter mit distinkter prädiktiver Wertigkeit für den Langzeitverlauf.

Dies lässt sich vielleicht schon allein aus der Tatsache erklären, dass 92,5% unserer Klientel zu Beginn der ersten Episode dem TypIII (nach ANDREASEN) zugeordnet werden musste, es also keine gegeneinander abgrenzbaren Gruppen i. S. des Entweder (Positiv) /Oder (Negativ) gab. Dies wiederum könnte durch die spezifischen Auswahlkriterien begründet sein – der Status der Patienten als Bewohner einer heilpädagogischen Einrichtung impliziert von vorneherein ein hohes Maß an Minussymptomatik, insofern sie an der selbstständigen Bewältigung des Alltags hinderlich ist. Von daher schloß sich die Einteilung in zwei distinkte Gruppen, anhand derer sich die Einteilung der Positiv-/Negativ– Symptomatik sowohl in ihrer Funktion als Prädiktionskriterien in Bezug auf praemorbide Items als auch als Prädiktoren hinsichtlich des weiteren Verlaufs hätte überprüfen lassen, von vorneherein aus. Wir konnten lediglich zeigen, dass während des gesamten Beobachtungszeitraums eine fast vollständige Typ- Konsistenz bestand. die einzige Bewegung fand fast unidirektional von der TypIII- zur TypII– Kategorie statt. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen von REMSCHMIDT und MARTIN (1992), REMSCHMIDT et al. (1991) an chronischen Schizophrenie-Verläufen in der Adoleszenz, sowie mit der Untersuchung SCHULZ et al. (1994), wonach es nur einen Übergang von einer TypI– zur TypII-Symptomatik - und von dieser nur zur TypIII– Gruppe gab. Dieses i. S. einer Entdifferenzierungstendenz gewertete Phänomen findet auch Bestätigung durch

Studien an Erwachsenen (DEISTER und MARNEROS 1993, MALMBERG und DAVID 1993, FENTON und McGLASHAN 1991, 1992). Vergleicht man die prozentuale Aufteilung der ANDREASEN-Typen der vorliegenden Untersuchung mit dem Ergebnis einer retrospektiven Studie REMSCHMIDTs et al. (1991) an 113 Patienten aus einer Inanspruchnahmepopulation von 1351 Patienten der Jahre 1983 bis 1988, so fällt ein deutlich höherer Populationsanteil der Erkrankten auf, deren Symptomatik einer TypI-Zuordnung entsprach. Von diesen 30 Patienten erreichten 40% am Ende der Episode eine Remission, während aus den anderen Kategorien nur jeweils zwei Prozent diesem Ausgangsniveau zugeordnet werden konnten. Mit entsprechender Tendenz lassen sich die Ergebnisse FENTONs und McLASHANs (1991, 1992), deren fast ausschließlich von Minussymptomatik gekennzeichnete Klientel sich fast ausnahmslos auf einem Niveau erheblicher sozialer Beeinträchtigung wiederfand, ebenso einordnen wie die Daten der Kölner Langzeitstudie (MARNEROS et al. 1991b, 1991c), wonach ein Anteil von 80% der 44% als TypI identifizierten Patienten remittierte.

Für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie konnten EGGERS und BUNK (1996) die These belegen, dass positive Symptome für eine günstige – negative Symptome eher für eine ungünstige Prognose sprechen. Unsere Ergebnisse belegen insofern ebenfalls die These einer positiven Korrelation zwischen Typ-Zuordnung und Ausgangsniveau, als dass unsere Klientel sich gleichzeitig auszeichnet durch einen sehr hohen TypII- bzw. TypIII- Anteil und einen gravierenden Prozentsatz eines niedrigen psychopathologischen Funktionsniveaus. Die zusätzliche Tatsache, dass die erkrankten Adoleszenten einen durchschnittlichen IQ-Wert aufweisen, der deutlich unter dem vergleichbarer Untersuchungen liegt (SCHULZ et al. 1994), steht im Einklang mit der Beobachtung BETTES und WALKERs (1987), dass ein niedriger IQ bei Kindern assoziiert ist mit einem hohen Niveau der Negativsymptombelastung, v. a. mit sozialem Rückzug und Affektverflachung sowie niedrigen Werten auf der SAPS. Auch ROSENBAUM ASARNOW und BEN-MEIR (1988) formulierten die These, dass ein niedriges prämorbidem Anpassungs- und Intelligenzniveau eine Subgruppe charakterisiert, die gleichzeitig durch ein deutliches Überwiegen der Negativsymptomatik imponiert. Dies korrespondiert mit Erkenntnissen der Erwachsenen-Psychiatrie, dass hohe SANS- Werte korrelieren mit ungünstigeren Prognosen, ungünstigerer medikamentöser Response und strukturellen hirnorganischen Veränderungen sowie mit einem geringen sozialen Funktionsniveau.

Unter dem Aspekt der Korrespondenz zwischen Ersterkrankungsalter und Symptombildung ist die These WIECKS (1965) anzuführen, dass die psychopathologische Symptomatologie umso ärmer sei, je jünger das Kind ist. Auch in dieser Untersuchung sowie bei SCHULZ et al. (1994) prädizierte ein Ersterkrankungsalter von weniger als 14 Jahren eine signifikant höhere Negativsymptombelastung im weiteren Verlauf.

Kontrovers erscheinen demgegenüber alle Ergebnisse, die für eine ausbalancierte Koexistenz beider psychopathologischer Dimensionen sprechen. SCHULZ et al. (1994) fanden eine positive Korrelation zwischen positiven und negativen Symptomen während der Follow-up-Studie. Befunde aus dem Gebiet der Erwachsenenpsychiatrie (FENTON und McGLASHAN 1991, 1992; CARPENTER und STRAUSS 1991, ADDINGTON und ADDINGTON 1991, 1993; MARNEROS et al. 1991b 1991c) belegen ebenfalls die Annahme einer interferierenden Fluktuation oder unabhängigen Korrelation beider Symptombereiche. POGUE-GEILE und HARROW (1984) fanden eine Assoziation des Negativsymptommiveaus mit einem ungünstigen Adaptationsniveau, gleichzeitig jedoch stellte sich ein noch eindeutigerer Korrelationszusammenhang dar zwischen der Belastung an Positivsymptomatik und schlechtem Ausgangsniveau.

Wenngleich die Ergebnisse der vielfältigen Untersuchungen diskrepant sind, ergab sich weitgehend übereinstimmend, dass positive formale Denkstörungen assoziiert sind mit einem günstigen Ausgang, während affektive Defizite an ein schlechtes Funktionsniveau gekoppelt zu sein scheinen. Von entscheidender Bedeutung könnte die Differenzierung zwischen Kurzzeit- und Langzeit- Prognose sein, und von daher der Negativsymptomatik im Sinne eines negativen Langzeitprädiktors eine angemessene Relevanz zugestanden werden.

Versucht man die verschiedenen Ansätze widerspruchsfrei zu integrieren, so lässt sich die Hypothese der Existenz zweier distinkter Typen i. S. einer State- und Trait-Charakterisierung dahingehend formulieren, dass sich eine Schizophrenie-Untergruppe beschreiben lässt durch die Ausschließlichkeit produktiver Symptomatik bei gleichzeitig günstigerer Prognose, eine zweite durch unabhängig korrelierende und fluktuierende Mischsymptomatik geprägte Gruppe mit schlechtem Outcome-Level, sowie eine dritte Form ausschließlicher Minussymptomatik und noch ungünstigerem Ausgangsniveau. In diesem Modell wäre die Entdifferenzierungshypothese enthalten ebenso wie die Beobachtung der Koinzidenz von Negativsymptomatik und

Ventrikelvergrößerungen. Die Ergebnisse dieser Studie wie auch früherer ließen sich vor diesem Hintergrund dahingehend interpretieren, dass es sich bei unserer Adolescentengruppe durch Selektionsprozesse um ein schwer betroffenes Krankengut handelt, wobei die Gleichzeitigkeit von Minussymptomatik und niedrigem psychosozialen Funktionsniveau im Einklang steht mit anderen Ergebnissen (s.o.). Die Tatsache eines chronifizierten Verlaufs jedoch schließt akute Exazerbationen nicht aus. Diese sind für die punktuell hohen SAPS- Werte während des Follow-ups verantwortlich, dürfen also nicht als Repräsentanten einer ausschließlichen TypI-Symptomatik mißverstanden werden. Abgesehen davon, dass eine hohe Positivbelastung am Ende der Erstepisode, wie es sowohl in der eigenen Untersuchung als auch bei SCHULZ et al. (1994) der Fall ist, die gewählte Definition des Endes einer Akutexazerbation kritisch in Frage stellen kann, ist sie auf jeden Fall Ausdruck der langen durchschnittlichen Dauer der Erstepisode sowie des hohen Anteils initialer medikamentöser Nonresponse, was sich in der Tatsache widerspiegelt, dass die Hälfte unserer Patienten mit Clozapin behandelt werden musste.

In Bezug auf die Kategorien nach ANDREASEN (1984a, 1984b) stellte sich die Frage einer Negativprädiktion der TypIII-Zuordnung im Hinblick auf das Ausgangsniveau nach längerem Krankheitsverlauf – eine Bedeutung, die durch die Beobachtung unterstützt wird, dass alle Patienten der Funktionsstufen VI und VII der GAF-Skala diesem Typus entsprachen.

ad Hypothese 3.2.4.2: Die Einteilung in systematische und unsystematische Psychosen entsprechend der LEONHARDschen Begriffe ergab in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Belastung mit Positiv- bzw. Negativsymptomatik kein prognostisches Kriterium, was sich daraus erklären lässt, dass sich die Probanden nicht in zwei distinkte Gruppen hinsichtlich der Positiv- und Negativsymptomatik hatten unterteilen lassen (s.o.).

Jeweils die Hälfte der nach LEONHARD als „systematisch“ bzw. „unsystematisch“ beschriebenen Patienten endete dem HARDINGschen Verlaufsprinzip zufolge mit einem schlechten psychosozialen Adaptationsniveau nach undulierendem Verlauf. Insofern scheint sich diesbezüglich das dichotomisierende Prinzip anhand unserer Population nicht als scharfes Trennkriterium zu bestätigen. Der „unsystematische“ Typ ist zu 73 % geprägt durch einen akuten Erkrankungsbeginn, zu 93 % durch einen episodischen Verlauf und zu 20 % durch einen relativ günstigen Endzustand. Hier

sehen wir uns in Übereinstimmung mit den Kriterien LEONHARDs. Die Kategorie des „systematischen“ Typus zeichnet sich überwiegend aus durch einen schleichenden Erkrankungsbeginn (68 %), einen ebenfalls episodischen Verlauf (68 %) - abweichend von der Definition LEONHARDs - sowie ein schlechtes Ausgangsniveau (88 %). Zusammenfassend findet sich bei der „unsystematischen“ Gruppe häufiger ein akuter Erkrankungsbeginn sowie ein tendenziell günstigeres Ausgangslevel. Der Zusammenhang zwischen dem Einteilungsprinzip LEONHARDs und dem Ausgangsniveau, der sich anhand der HARDINGschen Verlaufskriterien nur tendenziell darstellen lässt, wird in der Korrelation mit den Stufen des psychosozialen Funktionsniveaus klarer herausgestellt. Die Wahrscheinlichkeit, nach längerem Krankheitsverlauf ein ungünstiges Adaptationsniveau aufzuweisen, ist bei den Erkrankten, die den Kriterien des LEONHARDschen „systematischen Typus“ entsprechen, höher als bei den Angehörigen der Vergleichsgruppe. Dies entspricht tendenziell der Einteilung LEONHARDs, der die systematischen Psychosen zu den schwersten Psychosen zählte – Remission fordere die Überprüfung der Diagnose. Auf die nach wie vor differentialdiagnostische wie therapeutische Bedeutung dieses nosologischen Einteilungsprinzips wies u. a. PFUHLMANN (2000) hin.

ad Hypothese 3.2.4.3: Zur Bedeutung des prognostischen Wertes des Verlaufstyps

ließ sich anhand der *Verlaufskriterien HARDINGs* zeigen, dass nicht nur die Verlaufscharakteristika ‘protrahierter Beginn‘ und ‘chronischer Verlauf‘ entsprechend unserer Hypothese, sondern auch die Verlaufsvariablen ‘schleichender Beginn‘ und ‘episodischer Verlauf‘ als Prädiktoren für ein niedriges psychosoziales Adaptationsniveau anzusehen sind. Letzterer Verlaufstyp 7 (nach HARDING) stellt gleichzeitig den Hauptrepräsentanztyp unserer Klientel dar. Demgegenüber ist mit der Kombination aus akutem Beginn und episodischem Verlauf die größte Chance gegeben, in der Remissionsgruppe zu enden. (Abbildung 8.1)

Marburger Studie

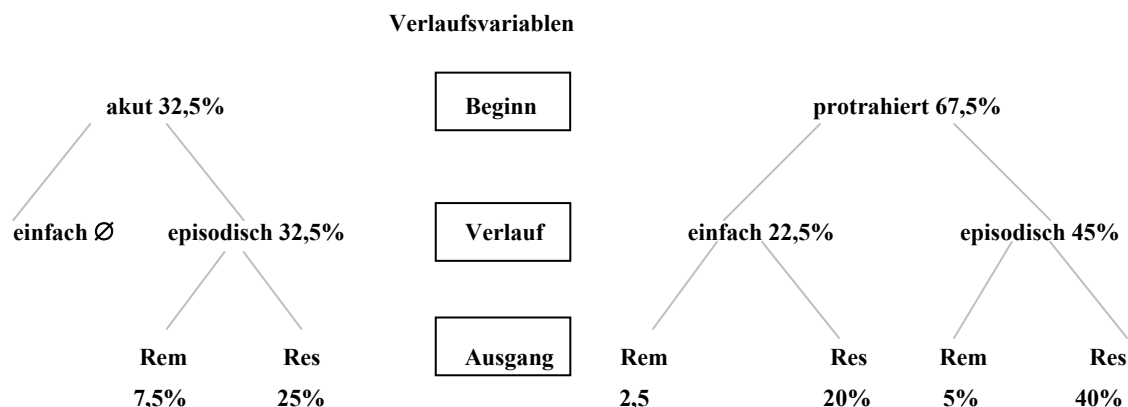


Abb. 8.1: In Marburg kristallisierte sich als *positiver Verlaufsprädiktor* die Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf heraus, während sich sowohl die Kombination aus protrahiertem Beginn und einfachem Verlauf als auch die Kombination aus protrahiertem Beginn und episodischem Verlauf als Hinweis auf ein ungünstiges Ausgangslevel erwies. (Rem = Remission, Res = Residuum)

Der Vergleich mit den Langzeitverlaufsstudien des Erwachsenenalters ergab hinsichtlich der Verlaufstypcharakterisierung erhebliche Abweichungen.

Verlaufscharakteristika	BLEULER (in %)	CIOMPI (in %)	HARDING (in %)	EIGENE UNTERSUCHUNG (in %)
Beginn akut	70	51	19	32,5
Beginn protrahiert	30	49	81	67,5
Verlauf chronisch	60	48	24	22,5
Verlauf episodisch	40	52	76	77,5
Ausgang Remission	66	50	62	15
Ausgang Residuum	34	50	38	85

Tab. 8.1: Prozentuale Verteilung der einzelnen Verlaufscharakteristika der jeweiligen Untersuchungen

In den Verlaufsstudien BLEULERS und CIOMPIs gilt eine Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf tendenziell als Hinweis auf eine positive Entwicklung, während die Kombination aus protrahiertem Beginn und chronischem Verlauf als tendenzieller Negativprädiktor zu werten ist.

Zur Übersicht über die Verlaufsstudien bringt die folgende Tabelle 8.2 synoptisch alle Ergebnisse bzgl. der prozentualen Verteilung der Verlaufstypen zur Darstellung.

Art des Beginns im Verhältnis zu Verlauf u. Ausgang (Studie1-4)					chronischer (simple) Verlauf (%)								episodischer Verlauf (%)								
					Remission(%) Residuum(%)								Remission (%) Residuum(%)								
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
B	a	70				5				10				50				5			
e	k		51				5,3				8,3				25,4				11,9		
g	u			19				5				3				7				4	
i	t				32.5											7,5				25	
n	pro	30				10				20											
n	tra		49				10,1				24,1				9,6				5,3		
	hie			81				12				4				38				27	
%					67,5				2,5				20				5				40
1=BLEULER					A L L	15				30				50				5			
2=CIOMPI							15,4				32,4				35				17,2		
3=HARDING								17				7				45				31	
4=eigene Untersuchung									2,5				20				12,5				65

Tab. 8.2 verdeutlicht, wieviel Patienten nach entweder akutem oder protahiertem Beginn – und entweder chronischem oder episodischem Verlauf – in Bezug auf das Ausgangslevel (endstate) entweder der Kategorie ‘Remission’ oder ‘Residuum’ zugeordnet werden konnten.

Unter dem Hauptaspekt der Verlaufstypdarstellung findet sich in Tabelle 8.3 eine vergleichende Gegenüberstellung. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Untersuchungen findet sich im Anhang. (Anhang 15: Abbildungen A3, A4, A5)

Verlaufstypdarstellung

	VERLAUFSVARIABLEN			CIOMPI	BLEULER	HARDING	Marburger Klientel			
	Onset Beginn	Course Type Verlaufstyp	End State Endstadium	%	%	%	Nach 1 Jahr- follow-up		Nachunter- suchung	
							N	(%)	N	(%)
1.	acute	undulating	recovery or mild impairment	25,40	30-40	7	3	7	2	5
2.	chronic	simple	moderate or severe impairment	24,10	10-20	4	8	20	7	7,5
3.	acute	undulating	moderate or severe impairment	11,90	5	4	10	25	11	27,5
4.	chronic	simple	recovery or mild impairment	10,10	5-10	12	1	2,5	1	2
5.	chronic	undulating	recovery or mild impairment	9,60		28	2	5	2	5
6.	acute	simple	moderate or severe impairment	8,30	5-15	3	---	-- -	-- -	-- --
7.	chronic	undulating	moderate or severe impairment	5,30	---	27	16	40	17	42,5
8.	acute	simple	recovery or mild impairment	5,30	5		---	--	--	--

Tab. 8.3: Vergleichende Darstellung der Verlaufs- und Ausgangstypen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchung: 1. Rating nach einem Jahr Follow-up, 2. Rating zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. (acute = akut; chronic = chronisch; undulating = periodisch; recovery or mild impairment = Remission oder leichte Beeinträchtigung; moderate or severe impairment = mäßige oder schwere Beeinträchtigung)

Unsere Studie unterschied sich von den Ergebnissen BLEULERS (1972) und CIOMPIs und MÜLLERs (1976) bezüglich der „Onset“- und Verlaufskriterien und wies eine genau umgekehrte Tendenz auf. Unter dem Aspekt der Itemkombination war in den beiden ersten Untersuchungen ca. die Hälfte aller Patienten durch die Verlaufstypen 1 und 2 repräsentiert, während HARDING (1988) den Typ 5 und 7 am meisten (insgesamt 56%) vertreten fand. Der Hauptanteil unserer Patienten zeichnete sich aus durch die Kriterien des Verlaufstyps 3 und 7 - insgesamt 65 %, d.h. der Patient mit entweder akutem oder schleichendem Beginn, undulierendem Verlauf und niedrigem psychosozialem Anpassungsniveau (67,5 %) stellte in unserer

Untersuchung den Prototyp dar. Bei BLEULER ließ sich ein solcher zu 50 % definieren mit den Kriterien eines akuten Erkrankungsbeginns, undulierendem Verlauf sowie einem relativ remittierten Endzustand. CIOMPI fand genau diesen Typus zu 25 % repräsentiert, während sich das zweite Viertel durch die gegenteiligen Komponenten definieren ließ. In BLEULERS Untersuchungen fanden sich von insgesamt 70 % mit akutem Erkrankungsbeginn 55 % in der Remissionskategorie wieder, während aus der Gruppe prodromaler Anfangsverläufe (30 %) nur ein Drittel als remittiert galt. In CIOMPIs Studie konnte das augenscheinliche Phänomen, dass eine akute Exazerbation als ein positiver Verlaufsprädiktor zu werten sei, nur tendenziell bestätigt werden. Bei jeweils 50 %iger Verteilung auf den Ausgangstypus kam es bei akutem Onset in 31 % - bei chronischem Onset in 20 % der Fälle - zu Remissionen. Nur ein Fünftel der Patienten hatte bei HARDING (1988) einen akuten Erkrankungsbeginn gezeigt - immerhin 12 % endeten in der Remission. Bei 80 % schleichend beginnender Psychosen remittierten 50 %. In der eigenen Studie war beim Onset-Verhältnis akut/chronisch von 1:2 die Anzahl der Remittierten identisch. Unter dem Kriterium der Verlaufsgestaltung ist allen Studien die Tatsache gemeinsam, dass nach episodischem Verlauf die doppelte bis fünffache Zahl der Klienten remittiert. Die Residualquote ist in der Population der ersten Patientenstudien deutlich niedriger, während in Vermont und Marburg auch die Anzahl der Residuen nach episodischem Verlauf bei ein bzw. zwei Dritteln liegt.

8.2 Diskussion der Ergebnisse bezüglich der Verlaufstypen und des psychosozialen Funktionsniveaus im internationalen Vergleich

ad Hypothese 3.2.5: Hypothese zur Beurteilung des psychosozialen Anpassungsgrades zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Vergleich mit anderen internationalen Ergebnissen

8.2.1: ad Hypothese 3.2.5.1: für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie

1. Anhand der *Verlaufstypdarstellung nach HARDING* (Tabelle 8.1) können wir zeigen, dass unsere Ergebnisse hinsichtlich des *psychosozialen Ausgangslevels* von denjenigen der großen Langzeituntersuchungen innerhalb der Erwachsenenpsychiatrie abweichen. Aufgrund des entsprechend gewählten Outcome-Measures in Form des GAF-Scores und des Cut-offs bei einem Punktwert von 61 bot sich die Verlaufsstudie HARDINGs

(1988) zum direkten Vergleich an. Hinsichtlich des Endzustandes zeigten sich gravierende Differenzen. In Vermont (Studie HARDINGS 1988) galten 62% der Untersuchten als remittiert bzw. in ihrer psychosozialen Kompetenz geringfügig beeinträchtigt, während 85% unserer kinder- und jugendpsychiatrischen Klientel mäßige bis schwere Funktionseinbußen aufwies. Ein 15%iger Anteil vollständig oder teilweise Remittierter, im Jugendalter Erkrankter steht einem Prozentsatz von 50 bis 66 % der erwachsenen Klientel gegenüber. Dieses Ergebnis unterscheidet sich eklatant von den Vergleichsuntersuchungen—ein Remissionsgrad bzw. eine leichte Beeinträchtigung des Funktionsniveaus von 15% steht in Kontrast zu einem 50 bis 66%igem Remissionsanteil bei den Langzeitstudien an Erwachsenen. Hinsichtlich des Verlaufs konnten HUBER et al. (1979) sich dem traditionellen Konsens anschließen, dass zwei Drittel der Verläufe wellenförmig (phasenhaft) zur Remission oder schubweise zu meist leichterem Defekt, ein Drittel dagegen einfach geradlinig progredient zu meist stärkeren Defektsyndromen führten. Nach einer durchschnittlichen Verlaufsdauer von 22,4 Jahren sind zwei Drittel entweder vollständig geheilt (22 %) oder nicht mehr erkennbar psychotisch (uncharakteristische Residuen = 43 %).

2. Andere Ergebnisse, die sich nicht durch die Verlaufstypdarstellung zum direkten Vergleich anbieten, (z.B. HOLMBOE und ASTRUP 1957, BROWN et al. 1966, HENISZ 1966, ACHTÉ 1967, AFFLECK et al. 1976, BLAND et al. 1976, LO und LO 1977), weisen ebenfalls einen hohen Prozentsatz günstiger Verläufe auf. Bei Zugrundelegung eines Schizophreniebegriffes im engeren Sinne jedoch, wie in der Übersichtsarbeit von STEPHENS (1970) und einigen anderen Studien (z.B. JOHANSEN 1958, ASTRUP und NOREIK 1966), zeigten 60% der Patienten einen ungünstigen Verlauf.

Im Gegensatz dazu wiederum zeigten in der 5-Jahres-Studie der International Pilot Study of Schizophrenia 60% der Patienten ein gutes oder sehr gutes Ausgangsniveau (HAWK et al. 1975), oder zu 49% einen niedrigen Belastungsgrad an Symptomen und zu 42% einen guten sozialen Anpassungsgrad (PRUDO und BLUM 1987). Fasst man die Ergebnisse anderer Studien (WATT et al. 1983, MÖLLER und von ZERSSEN 1986, SCHUBART et al. 1986, SARTORIUS et al. 1987, LEFF et al. 1991, SCOTTISH RESEARCH GROUP 1992) zusammen, so lassen sich 50% der Erkrankten durch ein ungünstiges Ausgangsniveau sowohl hinsichtlich der Psychopathologie als auch der sozialen Anpassung charakterisieren. Detaillierte Aussagen bezüglich des Verlaufs konnten MÖLLER et al. (1981) und BIEHL et al. (1988) durch die Erhebung eines

psychopathologischen Befundes zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines 5-Jahres–Untersuchungszeitraumes gewinnen. Ein hoher Beeinträchtigungsgrad des sozialen Funktionsniveaus wurde in mehreren Studien dokumentiert (STRAUSS und CARPENTER 1972, WHO 1979, MÖLLER und von ZERSSEN 1986, SCHUBART et al. 1986, SARTORIUS et al. 1987, LEFF et al. 1991).

Hierbei fällt auf, dass die jüngeren Studien, die neben dem Aspekt der Psychopathologie die Dimension psychosozialer Anpassung berücksichtigen, ein Gegengewicht darstellen zu den fast euphorisch klingenden Erkenntnissen weiter zurückliegender Langzeitstudien (BLEULER 1972, HUBER et al. 1979, CIOMPI und MÜLLER 1976, HARDING et al. 1987a, 1987b, 1987c, 1987d).

3. So relativiert sich der gravierende Unterschied im differenzierteren Vergleich mit Untersuchungsergebnissen im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie, wenngleich sich eine Tendenz in Richtung eines ungünstigeren Verlaufs eindeutig abzeichnet. Auch HOLLIS (2000) fand bei Erstmanifestation im Kindes– und Jugendalter eine im Vergleich zu Psychosen im Erwachsenenalter signifikant schwerere Symptomatik, einen höheren Prozentsatz chronischer Krankheitsverläufe und ein schlechteres psychosoziales Outcome-Level.

8.2.2: ad Hypothese 3.2.5.2: für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Im internationalen Vergleich mit Katamnese–Studien im Bereich der **Kinder– und Jugendpsychiatrie** ergibt sich unter unterschiedlichen Aspekten ein differenziertes Bild. Auf das Problem der eingeschränkten Vergleichbarkeit aufgrund divergierender Diagnose– und Verlaufskriterien sei nochmals hingewiesen. (vgl. S.45)

Nachfolgende Tabelle 8.4 stellt die Einordnung des Nachuntersuchungsergebnisses in das Fachgebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie im internationalen Vergleich dar.

Autor	Erkrankungs- alter (Jahre)	n	Dauer der Katamnese	Verlauf günstig/mittel/ ungünstig (in %)
Schnabel 1921	16	51	max. 50	17,8 / 46,5 / 35,7
Carter/Camb 1942	14 -18	47	5-7	21,3 / 8,5 / 70,2
Annesley 1961	7 -18	78	mind.2	19 / 23 / 58
Masterson 1956	12-18	83	5-19	18 / 14,5 / 67,5
Errera 1957	15-21	54	8-24	26 / 26 / 48
Warren 1965	11-19	23	mind. 6	17,4 / 8,7 / 73,9
Jansson/Alström 1967	15-25	293	11-17	45,4 / 35,3 / 19,3
Pollack et al. 1968	15-19	28	3	7 / 18 / 75
Costello et al.1968	15-25	29	variabel	23 / 23 / 54
King/Pittmann 1971	17-19	19	6-7	63 / - / 37
Eggers 1973	3-14	57	5-40	19 / 32 / 49
Roff 1974	13-17	33	17-30	39,4 / - / 60,6
Gossett et al. 1977	13-19	14	max. 4	36 / - / 64
Kimura et al.1978	12-17	23	mind. 3	65,2 / - / 34,8
Weiner 1982			variabel	25 / 25 / 50
Inoue et al. 1986	10-17	19	3	37 / 16 / 47
Krausz 1990	14-18	51	mind. 5	22 / 29 / 49
Werry et al. 1991	7-14	30	4,3 ± 3,2	23 / 13 / 64
Schmidt/Blanz 1992	Ø 16,4	40	9 Monate – 14 Jahre	32,5 / 47,5 / 20
Gillberg et al.1993	13-19	23	11-17	13 / 9 / 78
Krausz/Müller- Thomsen 1993	14-18	61	11-16	31 / 16 / 43
Rosenbaum Asarnow et al. 1994	6-11	18	1-7	33 / - / 67
Schmidt et al. 1995	11-17	97	1-15	42 / 26 / 32
Tepper 1998	Ø 16	81(101)	9,4	19,5 / 38,5 / 42 GAF-Score 18 / 40 / 41 MAS-VI
Eigene Untersuchung	EA: 9,7- 17,9 KA:18,3-27,6	40	8 Jahre seit Beginn der Erkrankung	10 / 32,5 / 57,5 GAF-Score 7,5 / 37,5 / 55 MAS-VI 12,5 / 27,5 / 60 DAS-M

Tab. 8.4: Darstellung der Ergebnisse im internationalen Vergleich für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie (EA = Ersterkrankungsalter, KA = Alter zum Katamnese-Zeitpunkt).

Durchschnittlich acht Jahre nach Erkrankungsbeginn zeichnet sich bei unserer Klientel ein Spektrum psychosozialer Anpassung ab, das sich von der Tendenz einiger Untersuchungen unterscheidet. Innerhalb der einzelnen Studien bewegte sich der

Remissionsanteil mit einer großen Schwankungsbreite zwischen ca. 17 und 65%, lediglich zwei Studien beschreiben einen noch niedrigeren Prozentsatz (GILLBERG et al. 1993: 13%, POLLACK et al. 1968: 7%). Die Remissionsrate unserer Klientel lag mit 10% (nach GAF-Score) unter den meisten anderen Werten, auch TEPPER (1998) konnte eine Patientengruppe von 19,5% (nach GAF-Score) ermitteln.

Hinsichtlich des Ausmaßes **ungünstiger Verläufe** jedoch fand sich im Vergleich zu unserem Anteil von 57,5% (nach GAF-Score) in zehn Studien ein schlechteres Ergebnis. WERRY et al. (1991), ROSENBAUM ASARNOW et al. (1994), und GILLBERG et al. (1993) beschreiben einen ungünstigen Verlauf in 64% bzw. 68% und 78% der Fälle, KRAUSZ und MÜLLER-THOMSEN (1993) dagegen einen Prozentsatz von 43%. Dieses Ergebnis fand TEPPER (1998) in ihrer Klientel (nach GAF-Score 42%) bei einem Prozentsatz von 70% chronischer Verläufe (nach DSM-III-R) bestätigt.

Ebenso zeigten sich große Unterschiede in der Kategorie eines **mittleren psychosozialen Anpassungsniveaus**. In fünf Studien konnte kein Patient dieser Rubrik zugeordnet werden, in 16 von 24 Untersuchungen betrug der Anteil mittlerer Verläufe weniger als ein Drittel, während 32,5% unserer Patientengruppe (nach GAF-Score; nach MAS-VI 37,5%) diesem Verlaufstyp entsprachen (s.u.). Bei TEPPER (1998) fand sich ein etwas höherer Prozentsatz von 38,5%.

Es muss nochmals betont werden, dass ein Vergleich der einzelnen Untersuchungen nicht direkt durchführbar ist, sondern lediglich Tendenzen beschrieben werden können.

EGGERS (1973) hatte eine ungünstige Prognose von ca. 50% gefunden. Knapp 20 % erreichten eine mäßige bis schlechte, 30% eine sehr schlechte Sozialremission, knapp ein Drittel ein mittleres Anpassungsniveau. EGGERS (1973) fasst zusammen, dass in der Hälfte der Fälle mit einem günstigen Remissionsverlauf, zu einem Fünftel sogar mit Vollremissionen zu rechnen sei. Der Anteil der Vollremissionen stimmt mit an Erwachsenen erhobenen psychiatrischen Befunden überein. Ähnliche Ergebnisse erzielte WEINER (1982).

Andere Autoren mit einem besseren Ergebnis haben als Diagnose-Kriterium ICD 9 zugrunde gelegt. Lediglich KING und PITTMAN (1971) haben trotz DSM-III-Kriterien eine Remissionsrate von 63% erzielt, was u. U. auf die kleine Stichprobe (n=19) sowie ein spätes Ersterkrankungsalter zurückzuführen ist.

Diese Zahlen stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer europäischer Untersuchungen an einer kinderpsychiatrischen Klientel (ANNESLEY 1961, RUGGERI 1951, SPIEL 1961, SSUCHAREWA 1932, STUTTE 1960, USCHAKOV 1965, VRONO 1983. Vergleicht man die Tendenz der Entwicklungen schizophrener Erkrankungen von Jugendlichen mit denen im Erwachsenenalter so scheint sich abzuzeichnen:

Während ein ungefähr vergleichbarer Prozentsatz an Schizophrenie erkrankter Jugendlicher als auch Erwachsener ein uneingeschränktes Remissionsniveau erreicht, liegt der Anteil eines mittleren Anpassungsniveaus von ca. 25% bis 30% bei den Jugendlichen deutlich unter dem Prozentsatz von 50% bei den Erwachsenen. Dagegen finden sich bei letzteren ca. 25% Residualzustände, bei den Jugendlichen 50% ungünstige Verläufe.

Zusammenfassend bietet unser Ergebnis – trotz der Einschränkungen, die sich aus dem methodisch kritisch zu sehenden Ansatz ergeben - Anlass zu folgender Interpretation:

Der Aspekt, unter dem unser Ergebnis am deutlichsten von dem anderer Untersuchungen abweicht, ist die Tatsache, dass angesichts der Schwere und Chronizität der Erkrankung unserer Patientengruppe, reflektiert durch den niedrigen Remissionsanteil, ein relativ hoher Prozentsatz ein mittleres psychosoziales Funktionsniveau erreicht. Dieses Phänomen wiederum scheint den Erfolg intensiver und rechtzeitiger rehabilitativer Maßnahmen widerzuspiegeln. Diese Beobachtung steht auch im Einklang mit der Feststellung, dass während des zweijährigen Rehabilitationsprozesses vor der Nachuntersuchung in 57,5% der Fälle eine Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus erzielt werden konnte. (Abbildung 6.4)

Hiermit wird u.a. deutlich, dass in dem Phänomen ‘Ausgang‘ die Komplexität der beeinflussenden Faktoren im Verlauf der Erkrankung ihren Ausdruck findet. Praemorbide, soziale, persönlichkeitsabhängige Variablen und therapeutische Strategien scheinen einen größeren Einfluß auf den ‘Endzustand‘ der Schizophrenie zu haben als Variablen auf der symptomatologischen Ebene.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung an einer kinder- und jugendpsychiatrischen Klientel von 40 Rehabilitanten einer Heilpädagogischen Einrichtung mit der Diagnose einer schizophrenen (92,5%, ICD 10 F.20) und schizoaffectiven (7,5%, ICD 10 F.25) Psychose an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. REMSCHMIDT umfaßt drei Forschungsabschnitte. Die Intention bestand darin, zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Lebens- und Krankengeschichte Parameter zu ermitteln und diese hinsichtlich ihrer Bedeutung als **Prädiktoren für den mittelfristigen Verlauf sowie den Langzeitverlauf schizophrener Psychosen** in der Adoleszenz zu überprüfen.

Zunächst ergab sich daraus das Ziel, Aussagen über den **Frühverlauf** der Schizophrenie zu gewinnen – unbeeinflusst von allen Coping- und therapeutischen Strategien, und diesen gegen **prämorbid** **Verhaltensauffälligkeiten** und Entwicklungsstörungen abzugrenzen. Ähnlich wie bei der ABC-Studie HÄFNERs (1987 bis 1998) ergaben sich hierbei verschiedene ‘Meilensteine’ in der Krankheitsentwicklung.

Auf der Basis dieser Daten, die ich gemeinsam mit den übrigen Doktoranden dieser Arbeitsgruppe **retrospektiv** anhand des IRAOS ermittelt habe, stellte sich die Patientengruppe, die im durchschnittlichen Alter von 14,8 Jahren (1. Auftreten schizophrenietypischer prodromaler Symptome) erkrankt und mit durchschnittlich 15,6 Jahren erstmals stationär behandelt worden war (= Beginn der ersten Episode), als eine prämorbid und psychosozial hoch belastete Klientel dar. Psychische Auffälligkeiten i. S. von extro- bzw. introversiven Störungen und psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen hatten sich bei insgesamt 77,5% der Kinder hauptsächlich im 6. und 12. Lebensjahr diagnostizieren lassen, hirnorganische Befunde waren bei 13 Kindern erhoben worden, in 37,5 % der Fälle fand sich eine niedrige Intelligenz (IQ <85). Entsprechend niedrig stellte sich das soziale Anpassungs- bzw. Bildungsniveau dar. Von 65 % der Jugendlichen, die überhaupt einen Schulabschluß aufwiesen, hatten fast 90% einen Haupt- oder Sonderschulabschluß. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten nur ein Mann und zwei Frauen eine Anstellung auf dem ersten Arbeitsmarkt gefunden. Wichtig erscheint auch, dass fast alle Jugendlichen keinen ernsthaften Kontakt zu Vertretern des anderen Geschlechts aufgenommen hatten, eine Tatsache, die evtl. als Hinweis für gravierende soziale Ängste oder gar Rückzug angesehen werden kann. Das Herkunftsmilieu

zeichnete sich aus durch Alkohol-und/oder Drogenabusus (30%), einen hohen Anteil getrennter Elternpaare (27,5 %) sowie an Schizophrenie erkrankter Angehöriger (17,5%) und ein niedriges Schul-, Ausbildungs- und Beschäftigungsniveau.

Während der **prospektiven Einjahresuntersuchung** (Mai 1991 bis Mai 1992) wurden von unserer Arbeitsgruppe in ca. sechswöchigen Intervallen mit jedem Patienten insgesamt sechs semistrukturierte Interviews geführt und anhand der BPRS-Skala sowie der SANS- und SAPS- Items ein psychopathologischer Befund erhoben. Zeitgleich hierzu wurden Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen. Das Ausmaß der Symptombelastung sowie der kognitiven Beeinträchtigung wurde einerseits - in ihrer Funktion als Prädiktoren - in Relation gesetzt zu den prämorbidem Eingangsparametern, andererseits - in der Funktion der Prädiktionskriterien - zu den in der Nachuntersuchung ermittelten Parametern hinsichtlich des psychosozialen Anpassungsgrades.

Während der **Nachuntersuchung** habe ich dann allein telefonisch entweder mit den Betroffenen oder engen Bezugspersonen anhand des DAS-M strukturierte Interviews geführt und so den Grad psychosozialer Beeinträchtigung (GAF-Score) ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich eine Patientin suizidiert.

Zu diesem Parameter als Outcome-Measure des **Langzeitverlaufs** wurden sowohl die Daten der **Prämorbidität** und des **Frühverlaufs** als auch die Ergebnisse der **Follow-up-Untersuchung** als Querschnittsbild des **mittelfristigen Verlaufs** in Beziehung gesetzt.

Außerdem dienten die Ergebnisse dem Vergleich mit einigen anderen Untersuchungen der Kinder- und Jugend – sowie der Erwachsenenpsychiatrie.

Als **Prädiktoren für den mittelfristigen Verlauf** erwiesen sich:

1. Der Ausprägungsgrad der Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode.
Er prädizierte die Negativsymptomatik zu Beginn sowie die Gesamtbelastung während der Einjahresuntersuchung. Außerdem diente er als Prädiktor für die Positiv- und Negativsymptombelastung innerhalb des Untersuchungszeitraumes.
2. Ein eher protrazierter Beginn der Erkrankung
3. Die Dauer der Erstmanifestationsepisode
Beide wirkten sich auf die Positiv- und Gesamtsymptombelastung aus.

4. Das Ersterkrankungsalter prädierte den Ausprägungsgrad der Negativsymptomatik – je früher der Erkrankungsbeginn umso größer die Symptombelastung.
5. Die Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit ließen sich präzisieren durch die prämorbidem Entwicklungsstörungen sowie die Dauer der ersten Episode.

Als **Prädiktoren für den Langzeitverlauf** ließen sich ermitteln:

1. prämorbidem Entwicklungsstörungen
2. die Dauer der ersten Episode
3. die Positivsymptomatik am Ende der ersten Episode
4. das Geschlecht
5. die kognitiven Einbußen während des Follow-up
6. die Gesamtsymptombelastung während des Follow-up

(Auch hier soll nochmals angemerkt werden, dass die Prädiktoren auf der Basis von p-Werten ermittelt wurden, die nicht für multiples Testen korrigiert und somit nur als nominelle Werte zu bewerten sind.)

Das dichotomisierende Prinzip **ANDREASENS** erwies sich nicht als geeignet, zwei distinkte Typen in Bezug auf das psychosoziale Anpassungsniveau herauszukristallisieren. Dies könnte jedoch ebenfalls auf die Selektionsbedingungen der Stichprobe zurückzuführen sein, die sich zu Beginn der prospektiven Untersuchung fast ausschließlich den Typen II und III (92,5%) zuordnen ließ.

Die Einteilung **LEONHARDS** in systematische und unsystematische Psychosen fand in Anwendung auf unsere Klientel Bestätigung – die als ‘systematisch‘ eingestuft Patienten zeigten zu 84% einen ungünstigen Verlauf (psychosoziales Funktionsniveau 5-7 nach MAS-Achse VI), während fast 65% der guten Ausgänge (MAS-Achse VI: Stufen 3 und 4) dem unsystematischen Typ zugeordnet werden konnten.

Der Verlaufstyp 7 nach (**HARDING**) mit den Verlaufsmerkmalen protrahierter Beginn, mehrere Episoden und ungünstiges Ausgangsniveau stellte den Hauptrepräsentanztyp (40%) unserer Klientel dar.

Zum Zeitpunkt der **Nachuntersuchung** konnten lediglich 12,5% der Patienten (nach DAS-M) dem Bereich guter (eine Patientin) oder befriedigender (4 PatientInnen)

sozialer Anpassung zugeordnet werden, 27,5 % zeigten eine geringe - während 60% eine schlechte bzw. fehlende Anpassung aufwiesen.

Im Vergleich zu Verlaufsuntersuchungen im Bereich der **Erwachsenen**, die zum direkten Vergleich (BLEULER 1972, CIOMPI und MÜLLER 1976, HARDING 1988) herangezogen wurden, stellte sich unser Ergebnis in Bezug auf das psychosoziale Anpassungsniveau nach längerem Krankheitsverlauf ungünstiger dar. Auch HUBER et al. (1979) fanden in der Langzeituntersuchung (502 Patienten) einen Anteil von 22,1 % Vollremissionen nach jahrzehntelangem Verlauf, 56% galten als sozial geheilt. Demgegenüber gibt es mehrere Studien (s.o.), die unter Zugrundelegung eines Schizophreniebegriffes im engeren Sinne einen hohen Anteil ungünstiger Verläufe ermittelten. Wenngleich sich dadurch der eklatante Unterschied zwischen den Ergebnissen relativiert, bleibt die Tendenz eines ungünstigeren psychosozialen Anpassungsniveaus ein nicht zu verleugnendes Faktum. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen im Bereich der **Kinder- und Jugendpsychiatrie** fand sich bei unserer Patientengruppe ein überwiegend niedrigerer Remissionsanteil. In Bezug auf das Ausmaß ungünstiger Verläufe ließen sich unsere Ergebnisse vergleichen mit denjenigen anderer Studien, die einen Anteil von mehr als 50% beschrieben. Der Aspekt, durch den sich unser Ergebnis hauptsächlich von anderen unterscheidet, besteht in dem - in Relation zum niedrigen Remissions- und hohen Residualanteil - hohen Prozentsatz mittleren psychosozialen Anpassungsniveaus, was als Effekt der Rehabilitationsmaßnahmen gewertet werden kann. Durch diese war im Verlauf eine Anhebung des Funktionsniveaus in 57,5% der Fälle erzielt worden. Andernfalls wäre mit einem noch höheren Anteil ungünstiger Verläufe zu rechnen gewesen. Auch im Vergleich zu TEPPER (1998) fand sich eine geringere Anzahl an Jugendlichen mit günstigem Verlauf, ein höherer Residualniveauanteil, doch ein am ehesten vergleichbarer Prozentsatz der Verläufe mit mittlerem Anpassungsniveau.

Ein Grund für die Diskrepanz ist sicher in unseren Selektionskriterien zu sehen. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv repräsentiert eine Klientel, die durch die Kombination mehrerer prognostisch ungünstiger **Eingangsvariablen** charakterisiert ist.

Alle von uns untersuchten Jugendlichen waren Bewohner einer heilpädagogischen Rehabilitationseinrichtung, d.h. schizophren Erkrankte, die nach einer oder mehreren akuten Episoden kein Remissionsniveau mehr erreicht hatten und / oder deren familiäre Verhältnisse so belastet und gleichzeitig belastend waren, dass eine

Rückkehr ins häusliche Milieu nicht ratsam oder mit großer Wahrscheinlichkeit rezidivbegünstigend erschien. Der beschriebene Verlaufstyp spiegelt die Tatsache zahlreicher Rezidive mit erneuten stationären Aufenthalten (bei den konventionell Behandelten durchschnittlich zwei, bei den neuroleptisch atypisch Behandelten mindestens vier) wider. Schaut man unter dem Aspekt der Kumulation ungünstiger Voraussetzungen weiter hinter die Kulissen, so findet man hinter der Information, dass zum Zeitpunkt der retrospektiven Untersuchung 50% der untersuchten Patienten mit Clozapin behandelt wurden, die weitere Tatsache verborgen, dass diese Gruppe zu den primären medikamentösen Non-Respondern gehört, deren gravierender Ausprägungsgrad der Symptomatik nur schwer zu behandeln war. Dieses Charakteristikum kommt auch in der hohen Positivsymptombelastung am Ende der Erstepisode und deren prädiktiver Wertigkeit zum Ausdruck. Tatsächlich zeigten diese Jugendlichen einen im Vergleich zu den neuroleptisch typisch Behandelten um acht Monate längeren vorausgehenden stationären Behandlungszeitraum. Die insgesamt hohe Rezidivrate innerhalb der durchschnittlich 4,3jährigen Erkrankungsdauer unterstreicht die Schwere der Pathologie ebenso, wie sie die Vermutung in Richtung einer fehlenden Compliance nahelegt.

So stellt unsere Klientel schon zu Beginn der Studie eine Gruppe schwer erkrankter Jugendlicher mit ungünstigen psychosozialen Ausgangsbedingungen dar. Dieses schlechte Eingangsniveau, bzw. die ungünstige Ausgangsbasis reflektiert einerseits das hohe Maß an prämorbidem Risikofaktoren und prädiziert andererseits gleichzeitig ein ungünstiges Outcome-Level.

In der Beschreibung der Koinzidenz ungünstiger Prognosekriterien sehen wir uns im Einklang mit der Literatur: „Die Kriterien, die am häufigsten mit erweiterten Hirnventrikeln vergesellschaftet sind, sind kognitive Beeinträchtigungen, eine schlechte prämorbid Anpassung, mehr negative Symptome, ein schlechter klinischer Outcome, ein niedriger Beschäftigungsgrad sowie ein schlechtes Ansprechen auf Neuroleptika.“ (SCHMIDT et al. 1995).

Die Phänomene, die unsere Patientengruppe charakterisieren, tragen der Auffassung Rechnung, die krankhaften Prozesse als multifaktorielles Geschehen zu begreifen. Während die Hinweise auf organische Befunde in der Hierarchie der ätiologischen Dimensionen sozusagen als morphologisches Korrelat angesehen werden können, sind die kognitiven Einbußen, wie z.B. Aufmerksamkeitsstörungen, einerseits zu verstehen

als deren neuropsychologisches Ausdrucksphänomen und erhalten andererseits die Bedeutung eines dispositionellen – bzw. Vulnerabilitätsfaktors. Der kumulative Effekt ungünstiger Milieubedingungen erhält die Funktion eines chronischen Streßfaktors, der in der bedeutsamen Umbruchsphase der Adoleszenz mit ihrer Forderung der psychosexuellen und sozialen Anpassungsleistung an die Welt der Erwachsenen eine Erschütterung im Sinne einer neurophysiologischen Dysbalance bewirkt mit der Konsequenz gravierender Einbußen psychosozialer Kompetenz.

Dennoch berechtigt dieses scheinbar desolate Fazit nicht zu einer Haltung therapeutischer Perspektiv- und Aussichtslosigkeit. Die Tatsache, dass sich das Anpassungsniveau in einem Zeitraum von zwei Jahren unter Rehabilitationsbedingungen bei 57 % der jungen Erwachsenen verbesserte, ermutigt und verpflichtet dazu, auf jeden Einzelfall bezogene, Ressourcen - ausschöpfende und Defizit – ausgleichende therapeutische Strategien zu entwickeln. Wir sehen uns hierin bestätigt durch die Ergebnisse der Rehabilitationsforschung (MARTIN und REMSCHMIDT 1983, 1984; MARTIN 1991) sowie im Einklang mit BROOKS und DEANE (1981), die ein ‘Recht auf Rehabilitation‘ für jeden Patienten forderten - ungeachtet eines noch so frustrierend erscheinenden Verlaufs. Schließlich hat M. BLEULER (1972) die Remission eines Patienten nach 40jährigem Krankheitsverlauf beschrieben.

Unter diesem Aspekt eines unermüdlichen Engagements soll das letzte Plädoyer der Fortsetzung einer Forschung gelten, die detaillierter, differenzierter und auf der Basis einer übereinstimmenden exakten Begrifflichkeit die immer noch im Halbdunkel liegenden ätiopathogenetischen Aspekte der Schizophrenie sowie die sie implizierenden therapeutischen Strategien – vor allem der des Kindes- und Jugendalters ergründet.

10. LITERATURNACHWEIS

1. ABU-AKEL A, Caplan R, Guthrie D, Komo S: Childhood schizophrenia. Responsiveness to questions during conversation. *American academy of child and adolescent psychiatry* 39(6): 779-786, 2000
2. ACHTÉ KA: On prognosis and rehabilitation in schizophrenic and paranoid psychoses. *Acta psychiatrica Scandinavica* 43, Suppl 196: 1-217, 1967
3. ADDINGTON J, Addington D: Positive and negative symptoms of schizophrenia. Their course and relationship overtime. *Schizophrenia research* 5: 51-59, 1991
4. ADDINGTON J, Addington D: Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *Journal of psychiatry and neuroscience* 18(1): 18-23, 1993
5. AFFLECK JW, Burns J, Forrest AD: Long-term follow-up of schizophrenic patients in Edinburgh. *Acta psychiatrica Scandinavica* 53(3): 227-237, 1976
6. AKBARIAN S, Bunney WE, Potkin SG Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG: Altered distribution of nicotinamide -adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Archives of general psychiatry* 50(3): 169-177, 1993a
7. AKBARIAN S, Vinuela A, Kim JJ Potkin SG Bunney WE Jones EG: Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Archives of general psychiatry* 50(3): 178-187, 1993b
8. AKIL M, Lewis DA: Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 154(7): 1010-1012, 1997
9. ALAGHBAND-RAD J, Hamburger SD, Giedd JN, Frazier JA, Rapoport JL: Childhood-onset schizophrenia: biological markers in relation to clinical characteristics. *The American journal of psychiatry* 154(1): 64-68, 1997
10. ALAGHBAND-RAD J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM, Frazier JA, Lenane MC, Rapoport JL: Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *American academy of child and adolescent psychiatry* 34 (10): 1273-83, 1995
11. ALTHOFF A, Freisleder FJ: Clozapin: Therapieerfahrungen bei psychotischen Jugendlichen. In: Freisleder FJ, Linder M (Hrsg.): *Aktuelle Entwicklungen in der Kinder und Jugendpsychiatrie*. MMV Medizin Verlag München: 236-245, 1992
12. ALVAREZ E, Barón J, Puigdemont José, Soriano D, Masip C et al.: Ten years' experience with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients: factors indicating the therapeutic response. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 12 Suppl 5: 343-6, 1997

13. ALZHEIMER A: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 2: 82-120, 1897
14. AMERI AA: Die Dopaminhypothese im Wandel der Zeiten. Kongressbericht zum 156. Kongress der American Psychiatric Association, San Francisco 2003. *extracta psychiatrica/neurologica* 7/8:13, 2003
15. American Psychiatric Association (APA): DSM-I: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1st ed. Washington, DC: The Association, 1952
16. American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edn – DSM–III, 1980
17. American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edn, revised - DSM–III–R, 1987
18. American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn APA, Washington DC, DSM–IV, 1994
19. AMMINGER GP, Resch F, Reimitz F, Friedrich MH: Nebenwirkungen von Clozapin in der Therapie psychotischer Zustandsbilder bei Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 20(1): 5-11, 1992
20. AMMINGER GP, Schlogelhofer M, Lehner T, Looser Ott S, Friedrich MH, Aschauer HN: Premorbid performance IQ deficit in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 102(6): 414-22, 2000
21. AMTHAUER R : Intelligenz–Struktur-Test 70 (I-S-T- 70), 2. Auflage, Hogrefe, Göttingen 1973
22. ANDERSON M: Psychoeducational family therapy. In: Goldstein MJ, Hand, Hahlweg K (eds): *Treatment of schizophrenia: Family-assessment and interventions*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 79-84, 1986
23. ANDERSON SA, Classey JD, Conde F et al.: Synchronous development of pyramidal neuron dendritic spines and parvalbumin immuno-reactive chandelier neuron axon terminals and layer III of monkey prefrontal cortex. *Neuroscience* 67(1): 7-22, 1995
24. ANDREASEN NC: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. University of Iowa Press, Iowa City 1981
25. ANDREASEN NC: Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability. *Archives of general psychiatry* 39(7): 784-788, 1982
26. ANDREASEN NC: *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. University of Iowa City, Iowa City 1984a
27. ANDREASEN NC: *The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS)*. University of Iowa City, Iowa City 1984b

28. ANDREASEN NC: Prefrontal circuitry in the normal brain and in schizophrenia. (World Congress of Psychiatry, Hamburg, 6.-11.8. 1999), 1999
29. ANDREASEN NC, Olsen S: Negative versus positive schizophrenia. Archives of general psychiatry 39(7): 789-794, 1982
30. ANDREASEN NC, Paradiso S, O'Leary DS: „Cognitive dysmetria“ as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophrenia bulletin 24(2): 203-218, 1998
31. ANDREASEN NC, Nasrallah HA, Dunn V et al.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. Archives of general psychiatry 43: 136-144, 1986
32. ANDREASEN NC, Flashman L, Flaum M et al.: Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. The journal of the American Medical Association 272(22): 1763-1769, 1994
33. ANDREASEN NC, Flaum M, Swayze V, Tyrrell G, Arndt, S: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. Archives of general psychiatry 47(7): 615-621, 1990
34. ANDREASEN NC, Flaum M, Arndt S, Alliger R, Swayze VW: Positive and negative symptoms: Assessment and validity. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds): Negative versus positive schizophrenia. Springer, Berlin Heidelberg: 28-51, 1991
35. ANGERMEYER MC: Geschlechtsabhängige Variationen im Verlauf schizophrener Krankheit. Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie 57(7): 257-266, 1989
36. ANGERMEYER MC, Kühn ML: Gender differences in age at onset of schizophrenia. European archives of psychiatry and neurological sciences 237: 251-364, 1988
37. ANGST J: European long-term follow-up studies of schizophrenia. Schizophrenia bulletin 14(4): 501-513, 1988
38. ANGST J, Stassen HH, Woggon B: Effects of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. Psychopharmacology 99: 41-46, 1989
39. ANNESLEY PT: Psychiatric illness in adolescence: presentation and prognosis. Journal of mental science, (The British journal of psychiatry) 107: 268-278, 1961
40. ANTHONY EJ: An experimental approach to the psychopathology of childhood autism. The British journal of medical psychology 31: 211-225, 1958
41. ANTHONY EJ: Low-grade psychosis in childhood. In: Richards BW (ed): Proceedings of the London Conference on Scientific Study of Mental Deficiency, vol. 2. May and Baker, Dagenham (Essex): 398-410, 1962

42. ANTONARAKIS SE, Blouin FL, Pulver AE, Wolyniec P, Lasseter VK, Nestadt G, Kasch L, Babb R, Kazazian HH, Dombroski B et al.: Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nature genetics* 11(3): 235-236, 1995
43. ARIETI TS: Schizophrenie. Pieper, München 1989
44. ARNDT S, Alliger RJ, Andreasen NC: The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *The British journal of psychiatry* 158: 317-322, 1991
45. ARNOLD SE, Heyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR: Cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 48: 625-632, 1991
46. ASPERGER H: Die „autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117: 76, 1944
47. ASPERGER H : Heilpädagogik, 5.Auflage, Springer, Wien 1968
48. ASTRUP C, Noreik D: Functional Psychoses. Diagnostic and Prognostic Models. Charles C. Thomas, Springfield 1966
49. ASTRUP C, Fossum A, Holmboe R : Prognosis in functional psychoses – clinical, social and genetic aspects. In : Gant WH (ed). Thomas, Springfield 1963
50. BACHNEFF SA: Positron emission tomography and magnetic resonance imaging: A review and a local circuit neurons hypo(dys)function hypothesis of schizophrenia. *Biological psychiatry* 30(9): 857-886, 1991
51. BACHRACH LL: A note on some recent studies of released mental hospital patients in the community. *The American journal of psychiatry* 133(1): 73-75, 1976
52. BARNES TR, McEvedy CJ: Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizophrenic patient. *International clinical psychopharmacology* 11 Suppl 2: 67-71, 1996
53. BASSO MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA: Cognitive deficits distinguish patients with adolescent- and adult-onset schizophrenia. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology* 10(2): 107-112, 1997
54. BATESON G, Jackson D, Haley J, Weakland J: Toward a theory of schizophrenia. *Behavioral sciences* 1: 151-264. Deutsch in: Schizophrenie und Familie. Suhrkamp, Frankfurt: 11-42, 1956
55. BAYER TA, Falkai P: Schizophrenia a subtle defect in neurotrophic gene function? *Neurology psychiatry and brain research* 5: 151-156, 1997

56. BEARDEN CE, Rosso IM, Hollister JM, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD: A prospective cohort study of childhood behavioral deviance and language abnormalities as predictors of adult schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 26 (2): 395-410, 2000
57. BECK MN: Twenty-five and thirty five year follow up of first admissions to a mental hospital. *Canadian Psychiatric Association Journal* 13: 219-229, 1968
58. BECKMANN H, Jakob H: Pränatale Entwicklungsstörungen von Hirnstrukturen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 65(7): 454-463, 1994
59. BELL MD, Milstein R, Beam-Goulet JL, Lysaker PH, Vivhetti D: The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale—reliability, comparability and predictive validity. *The Journal of nervous and mental disease* 180: 723-728, 1992
60. BELL MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP: Five component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. *Psychiatry research* 52(3): 295-303, 1993
61. BELL RC, Low LH, Jackson HJ, Dudgeon PL, Copolov DL, Singh BS: Latent trait modelling of syndroms of schizophrenia. *Psychological medicine* 24(2): 335-345, 1994
62. BELLACK AS, Morrison RL, Wixted JT, Mueser KT: An analysis of social competence in schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 156: 809-818, 1990a
63. BELLACK AS, Mueser KT, Morrison RL, Tierney A, Podell K: Remediation of cognitive deficits in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 147(12): 1650-1655, 1990b
64. BENDER L: The concept of pseudoschizophrenia in adolescence. *American journal of orthopsychiatry* 29: 491-509, 1959
65. BENES FM, Sorensen I, Bird ED: Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia bulletin* 17(4): 597-608, 1991a
66. BENES FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL: Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry* 48(11): 996-1001, 1991b
67. BERRIOS GE: Positive and negative symptoms and Jackson: A conceptual history. *Archives of general psychiatry* 42(1): 95–97, 1985
68. BERZE J: Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. Deuticke, Leipzig 1914

69. BESSON JA, Corrigan FM, Cherryman GR, Smith FW: Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 150: 161-163, 1987
70. BETTES BA, Walker E: Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *Journal of child psychology and psychiatry* 28(4): 555-568, 1987
71. BIEHL H, Maurer K, Jung E, Krüger G, Bauer-Schubart C: Reported symptoms in schizophrenic patients within five years of the onset of illness. A report from the prospective Rhine Neckar cohort study. In: Dencker SJ, Kulhanek F (eds): *Treatment Resistance in Schizophrenia*. Vieweg, Braunschweig: 108-118, 1988
72. BIRMAHER B, Baker R, Kapur S, Quintana H, Ganguli R: Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *American academy of child and adolescent psychiatry* 31(1): 160-164, 1992
73. BLAND RC, Parker JH, Orn H: Prognosis in schizophrenia: a ten-year follow-up of first admissions. *Archives of general psychiatry* 33(8): 949-954, 1976
74. BLANKENBURG W: Schizophrene Psychosen in der Adoleszenz. *Bulletin of the Institute of Medicine, Kumamoto University* 48: 33-54, 1983
75. BLEULER E: Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G (Hrsg.): *Handbuch der Psychiatrie, spez. Teil, 4. Abtlg., 1. Hälfte*. Deuticke, Leipzig Wien 1911
76. BLEULER E: Physisch und psychisch in der Pathologie. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 30: 426-475, 1916
77. BLEULER M: Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Thieme, Stuttgart 1972
78. BLEULER M, Huber G, Gross G, Schüttler R: Der langfristige Verlauf schizophrener Psychosen. *Gemeinsame Ergebnisse zweier Untersuchungen: Nervenarzt* 47: 477-481, 1976
79. BOGERTS B: Zur Neuropathologie der Schizophrenien. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 52: 428-437, 1984
80. BOGERTS B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R: Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Archives of general psychiatry* 42(8): 784-91, 1985
81. BOGERTS B, Wurthmann C, Piroth HD: Hirnsubstanzdefizit mit paralimbischem und limbischem Schwerpunkt im CT Schizophrener. *Nervenarzt* 58(2): 97-106, 1987
82. BOND GR, Drake RE, Mueser KT, Becker DR: An update on supported employment for people with severe mental illness. *Psychiatric services* 48(3): 335-346, 1997

83. BONDY B, Ackenheil M: 3H-spiperone binding sites in lymphocytes as possible vulnerability marker in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 21(4): 521-529, 1987
84. BONDY B, Ackenheil M: Bindung von H-Spiperon an Lymphozyten von schizophrenen Patienten und deren Familienangehörigen. In: Kaschka WP, Joraschky P, Lungershausen E (Hrsg.): *Die Schizophrenien*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: 87-93, 1988
85. BONDY B, Ackenheil M, Elbers R, Fröhler M: Binding of 3H-spiperone to human lymphocytes: A biological marker in schizophrenia? *Psychiatry research* 15(1): 41-48, 1985
86. BÖNING J, Drechsler F, Kropp M, Milech U: Zum entwicklungsbiologischen Strukturprinzip schizophrener Erkrankungen – neurobiologische Aspekte und eigene Befunde. In: Böcker F, Weig W (Hrsg.): *Aktuelle Kernfragen in der Psychiatrie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 118-125, 1988
87. BRAUN-SCHARM H: Verlauf schizophrener Psychosen im Jugendalter. In: Freisleder FJ, Linder M (Hrsg.): *Aktuelle Entwicklungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie*. MMV Medizin Verlag, München: 116-136, 1992
88. BRAUN-SCHARM H, Martinius J: EEG-Veränderungen und Anfälle unter Clozapin-Medikation bei schizophrenen Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 19(3):164-169, 1991
89. BRAUS DF, Ende G, Sartorius S, Krier A, Henn FA: Cortikale Aktivierungsmuster mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) bei Schizophrenen. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 58, 1996
90. BRENNER HD: Grundlagen einer integrierten Therapie der Schizophrenie. Neuere Forschungsergebnisse und Entwicklungstendenzen. In: Roder D, Brenner HD, Kienzle N, Hodel B (Hrsg.): *Integriertes Psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Patienten (IPT)*. Psychologische Verlags-Union, Weinheim: 13-38, 1992
91. BRENNER HD, Hodel B, Kube G, Roder V: Kognitive Therapie bei Schizophrenen: Problemanalyse und empirische Ergebnisse. *Nervenarzt* 58(2): 72-83, 1987
92. BRICKENKAMP R: Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. 5. Aufl., Hogrefe, Göttingen 1975
93. BRODIE JD, Christman DR, Corona JF et al.: Patterns of metabolic activity in the treatment of schizophrenia. *Annals of neurology* 15 Suppl: 166-169, 1984
94. BROOKS GW, Deane WN: Vocational rehabilitation. In: Talbott, JA (ed): *The Chronic Mentally III – Treatment, Programs, Systems*. Human Services Press, New York: 96-100, 1981

95. BROWN GW, Bone M, Dallison B, Wing JK: Schizophrenia and social care. Oxford University Press, London 1966
96. BROWN GW, Birley JLT, Wing JK: Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication. *The British journal of psychiatry* 121(562): 241-258, 1972
97. BUCHANAN R W: Clozapine: Efficacy and safety. *Schizophrenia bulletin* 21(4): 579-91, 1995
98. BUCHSBAUM MS: The middle evoked response components and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 3(1): 93-104, 1977
99. BUCHSBAUM MS, Ingvar DH, Kessler R et al.: Cerebral glucography with positron tomography: Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 39(3): 251-259, 1982
100. BUCHSBAUM MS, Wu JC, DeLisi LE, Holcomb HH, Hazlett E, Cooper-Langston K, Kessler R: Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: Differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biological psychiatry* 22(4): 479-494, 1987
101. BUNK D, Eggers C, Klapal M: Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *European child and adolescent psychiatry* 8 Suppl 1: 129-35, 1999
102. CAMERON N: Deterioration and regression in schizophrenic thinking. *Journal of abnormal and social psychology* 34: 265-270, 1939
103. CAMPBELL M: Schizophrenic disorders and pervasive developmental disorders/Infantile autism. In: Wiener JM (ed): *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders*. Wiley, New York: 114-150, 1985
104. CAMPBELL M, Grega DM, Green WH, Bennett WG: Neuroleptic-induced dyskinesias in children. *Clinical neuropharmacology* 6(3): 207-222, 1983
105. CANNON TD, Marco E: Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 20(1): 89-102, 1994
106. CANNON TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M: The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Archives of general psychiatry* 55(1): 67-74, 1998
107. CANNON M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray RM, Jones PB: Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *The British journal of psychiatry* 178: 420-6, 2001
108. CARPENTER WT jr, Strauss JS: A prediction of outcome in schizophrenia IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPPS cohort. *Journal of nervous and mental disease* 179(9): 517-525, 1991

109. CARREY NJ, Wiggins DM, Milin RP: Pharmacological treatment of psychiatric disorders in children and adolescents: Focus on guidelines for primary care practitioner. *Drugs* 51 (5): 750-9, 1996
110. CARTER AB, Camb BC: The prognostic factors of adolescent psychoses. *The journal of mental science* 88: 31-45, 1942
111. CHAPMAN J: The early symptoms of schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 112: 225-251, 1966
112. CIOMPI L: The natural history of schizophrenia in the long term. *The British journal of psychiatry* 136: 413-420, 1980
113. CIOMPI L: Affektlogik. Über die Struktur der Psyche und ihre Entwicklung. Ein Beitrag zur Schizophrenieforschung. Klett-Cotta, Stuttgart 1982
114. CIOMPI L: Learning from outcome studies. Toward a comprehensive biological - psychosocial understanding of schizophrenia. *Schizophrenia research* 1(6): 373-384, 1988
115. CIOMPI L, Müller C: Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Eine katamnestische Langzeitstudie bis ins Senium. Springer, Berlin Heidelberg New York 1976
116. CIOMPI L, Bernasconi R: "Soteria Bern" Erste Erfahrungen mit einer neuartigen Milieuthérapie für akute Schizophrene. *Psychiatrische Praxis* 13(5): 172-176, 1986
117. CIOMPI L, Dauwalder HP, Agué C: Ein Forschungsprogramm zur Rehabilitation psychisch Kranker. III. Längsschnittuntersuchungen zum Rehabilitationserfolg und zur Prognostik. *Nervenarzt* 50: 366-378, 1979
118. CIOMPI L, Maier C, Dauwalder HP, Aebi E: An integrative biological-psychosocial evolutionary model of schizophrenia and its therapeutic consequences: first results of the pilot projekt "Soteria Bern". IX. International Symposium on the Psychotherapy of Schizophrenia, Torino/Italy 1988
119. CIOMPI L, Dauwalder HP, Maier C, Aebi E: Das Pilotprojekt „Soteria Bern“ zur Behandlung akut Schizophrener. I. Konzeptuelle Grundlagen, praktische Realisierung, klinische Erfahrungen. *Nervenarzt* 62(7): 428-435, 1991
120. CIOMPI L, Dauwalder HP, Aebi E, Trütsch K, Kupper Z: A new approach of acute schizophrenia. Further results of the pilot-project „Soteria Bern“. In: Werbert A, Cullberg J (eds): *Psychotherapy of Schizophrenia. Facilitating and obstructive factors*. Scandinavian University Press, Oslo: 95-109, 1992a
121. CIOMPI L, Dauwalder HP, Maier C, Aebi EE, Trütsch K, Kupper Z, Rutishauser C: Das Pilot-Projekt „Soteria Bern“. Klinische Erfahrungen und vorläufige Resultate. In: Brenner HD, Böker W (Hrsg): *Verlaufsprozesse schizophrener Erkrankungen*. Huber, Bern: 307-323, 1992b

122. CLAGHORN J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Wang R et al.: The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of clinical psychopharmacology* 7(6): 377-84, 1987
123. CLEGHORN JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM: Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia research* 3(3): 211-219, 1990
124. CONRAD AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB: Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as bilateral phenomenon. *Archives of general psychiatry* 48(5): 413-417, 1991
125. CONRAD K: *Die beginnende Schizophrenie. Gestaltanalyse des Wahns*. Thieme, Stuttgart 1958
126. COON H, Holik J, Hoff M, Reimherr F, Wender P, Myles-Worsley M, Waldo M, Freedman R, Byerley W: Analysis of chromosome 22 markers in nine schizophrenia pedigrees. *American journal of medical genetics* 54(1): 72-79, 1994
127. COSTELLO AJ, Gunn JC, Dominian J: Aetiological factors in young schizophrenic men. *The British journal of psychiatry* 114(509): 433-441, 1968
128. CROW TJ: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British journal of psychiatry* 137: 383-386, 1980a
129. CROW TJ: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *British medical journal* 280: 66-68, 1980b
130. CROW TJ: The biological of schizophrenia. *Experientia* 38: 1275-1282, 1982
131. CROW TJ: Sex chromosome and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *The British journal of psychiatry* 153: 675-683, 1988
132. CROW TJ, Done TJ: Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 161: 390-393, 1992
133. CROW TJ, Bal J, Bloom SR et al.: Schizophrenia as an anomal development of cerebral asymmetry. A post-mortem study and a proposal concerning of the genetic basis of the disease. *Archives of general psychiatry* 46: 1145-1150, 1989
134. CUMMING J, Cumming E: *Ego and Milieu*. Arherton Press, New York, 1962. Deutsch: Dies.: *Ich und Milieu – Theorie und Praxis der Milieuthapie*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen 1979
135. DeLISI LE: The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 18(2): 209-215, 1992
136. DeLISI LE: Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophrenia research* 7: 23(2): 119-29, 1997

137. DeLISI LE, Holcomb HH, Cohen RM et al.: Positron emission tomography in schizophrenic patients with and without neuroleptic medication. *Cerebral blood flow and metabolism* 5(2): 201-206, 1985
138. DeLISI LE, Lofthouse R, Lehner T, Morganti C, Vita A, Shields G, Bass N, Ott J, Crow TJ: Failure to find a chromosome 18 pericentric linkage in families with schizophrenia. *American journal of medical genetics* 60(6): 532-534, 1995
139. DEISTER A, Marneros A: Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders - A comparison of four diagnostic systems. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 242(4): 184-190, 1993
140. DEISTER A, Marneros A, Rohde A: Long-term outcome of affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparison. In: Marneros A, Tsuang MT, (Hrsg.): *Affective and schizoaffective disorders. Similarities and differences*. Springer, Berlin: 157-167, 1995
141. DESPERT JL: Schizophrenia in children. *Psychiatric quarterly* 12: 366-371, 1938
142. DEUTCH AY: The regulation of subcortical dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *Journal of neural transmission Suppl* 36: 61-69, 1992
143. DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde): *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Bd. 1. Behandlungsleitlinien Schizophrenie*. Steinkopff, Darmstadt 1998
144. DONE DJ, Crow TJ, Johnstone EC; Sacker A: Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: Social adjustment at ages 7 and 11. *British medical journal* 309(6956): 699-703, 1994
145. DRAKE RE, Becker DR: The individual placement and support model of supported employment. *Psychiatric services* 47(5): 473-475, 1996
146. EATON WW, Tien AY, Poeschla BD: Epidemiology of schizophrenia. In: Den Boer JA, Westenberg HGM, Praag HM van (Hrsg.): *Advances in the neurobiology of schizophrenia*. Wiley, Chichester: 27-57, 1995
147. EDWARDS J, Maude D, McGorry P, Harrigan S et al.: Prolonged recovery in first-episode psychosis. *The British journal of psychiatry* 172: 107-16, 1999
148. EGGERS C: *Prognose und Verlauf kindlicher und präpuberaler Schizophrenien*. Medizinische Dissertation, Marburg 1967
149. EGGERS C: *Verlaufsweisen kindlicher und präpuberaler Schizophrenien*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1973
150. EGGERS C: Course and prognosis of childhood schizophrenia. *Journal of autism and childhood schizophrenia* 8(1): 21-36, 1978

151. EGGERS C: Neuropsychologische Befunde bei kindlichen Schizophrenien. In: Remschmidt H, Schmidt M, (Hrsg.): Neuropsychologie des Kindesalters. Enke, Stuttgart: 369-380, 1980
152. EGGERS C: Die Bedeutung limbischer Funktionsstörungen für die Ätiologie kindlicher Schizophrenien. Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 49(3): 101-108, 1981
153. EGGERS C, Bunk D: Long-term course of childhood onset schizophrenia. Forty-two year followup after the initial psychotic episode. Nervenarzt 67 Suppl 1: 60, 1996
154. EGGERS C, Klapal M: Diagnostische und verlaufstypologische Besonderheiten der Frühschizophrenie. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 65 (4): 154-70, 1997
155. EGGERS C, Bunk D: The Long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year follow up. Schizophrenia bulletin 23 (I): 105-17, 1997
156. EGGERS C, Bunk D, Krause D: Schizophrenia with onset before the age of eleven: clinical characteristics of onset and course. Journal of autism and developmental disorders 30 (1): 29-38, 2000
157. EGGERS C, Koriath H, Klapal M, Bunk D: Dimensionen der Psychopathologie kindlicher Schizophrenie. Nervenarzt 67 Suppl 1: 15, 1996
158. EGGERS C, Bunk D, Volberg G, Ropcke B: The ESSEN study of childhood-onset schizophrenia: Selected results. European child and adolescent psychiatry 8 Suppl 1: 121-8, 1999
159. EITINGER L, Laane CL, Langfeldt G: The prognostic value of the clinical picture and the therapeutic value of physical treatment in schizophrenia and the schizophreniform states. Acta psychiatrica neurologica Scandinavica 33: 33-53, 1958
160. EISENBERG L: The course of childhood schizophrenia. Archives of neurology and psychiatry 78: 69-83, 1957
161. ELMAN I, Siegler M, Kronenberg J, Lindenmayer JP, Doron A, Mendlovic S, Gaoni B: Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The Israel journal of psychiatry and related sciences 35(4): 280-6, 1998
162. EMMINGHAUS H: Die psychischen Störungen im Kindesalter. In: Gerhardt C (Hrsg.): Handbuch der Kinderkrankheiten. Laupp, Tübingen 1887
163. ENDICOTT B, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J: The Global Assessment Scale. Archives of general psychiatry 33: 766-771, 1976
164. ERIKSON EH: Identität und Lebenszyklus. Suhrkamp, Frankfurt 1966

165. ERIKSON EH: Jugend und Krise. Klett, Stuttgart 1970
166. ERIKSON EH: Kindheit und Gesellschaft, 6. Aufl. Klett, Stuttgart 1976
167. ERLLENMEYER-KIMLING L, Rock D, Roberts SA; Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo UH, Gottesman II: Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York High-Risk Project. *The American journal of psychiatry* 157 (9): 1416-22, 2000
168. ERRERA P: A Sixteen-Year Follow-up of schizophrenic patients been in an outpatient clinic. *A. M. A. Archives of neurology and psychiatry* 78: 84-88, 1957
169. ESQUIROL JD: Des maladies mentales. 2 Bände mit Atlas. Paris 1838
170. ESSOCK S, Hargreaves W, Dohm F, Goethe J et al.: Clozapine eligibility among State hospital patients. *Schizophrenia bulletin* 22(1): 15-25, 1999
171. EY H: Les problemes clinique des schizophrénies. *L'Evolution psychiatrique* 1: 149-211, 1958, in: JOHNSTONE EC: What is crucial for the long-term outcome of schizophrenia? In: Häfner H, Gattaz WF (eds): *Search for the Causes of Schizophrenia*, Vol. II, Springer, Berlin: 67-76, 1991
172. Faergemann PM: Psychogenic psychoses. Butterworth, London, 1963
173. FALKAI P, Bogerts B: Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 236(3): 154-161, 1986
174. FALKAI P, Bogerts B: The neuropathology of schizophrenia. In: Weinberger DR, Hirsch S (eds): *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford: 275-292, 1995
175. FALLOON IR, McGill CW, Boyd JL: Family care of schizophrenia. Guilford Press, New York 1984
176. FALLOON IR, Boyd JL, McGill CW et al.: Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia. Clinical outcome of a two-year longitudinal study. *Archives of general psychiatry* 42(9): 887-896, 1985
177. FARAONE SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B, Hampe C, Zambuto CT, Schmitt K, Meyer J et al: Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees: Results of the NIMH Genetics Initiative and Millenium Consortium. *American journal of medical genetics* 81(4): 290-295, 1998
178. FARKAS T, Reivich M, Alavi A: The application of [18F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose and positron emission tomography in the study of psychiatric conditions. In: Passonneau JV, Hawkins RA, Lust DW, Welsh JA (eds): *Cerebral metabolism and neural function*. Williams & Wilkins, Baltimore: 403-408, 1980
179. FARKAS T, Wolf AP, Jaeger J, Brodie JD, Christman DR, FOWLER JS: Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia: A positron emission transaxial tomographic study. *Archives of general psychiatry* 41: 293-300, 1984

180. FARMER AE, McGuffin P, Gottesman II: Twin concordance for DSM-III Schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. Archives of general psychiatry 44(7): 634-641, 1987
181. FEINBERG I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? Journal of psychiatric research 17(4): 319-334, 1982-1983
182. FENTON WS, McGlashan TH: Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. Archives of general psychiatry 48(11): 978-986, 1991
183. FLEISCHHAKER C: Die Bedeutung der biogenen Amine für die Pharmakotherapie schizophrener Psychosen in der Adoleszenz. Verlag Görich und Weiershäuser, Marburg 1996
184. FRANGO S, Sharma T, Alarcon G et al.: The Maudsley family study II. Endogenous event-related potentials in family schizophrenia. Schizophrenia research 23(1): 45-53, 1997
185. FRAZIER JA, Giedd JN, Kaysen D, Albus K, Hamburger S, Alaghband-Rad J, Lenane MC, McKenna K, Breier A, Rapoport JL: Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment. The American journal of psychiatry 153(4): 564-6, 1996
186. FRAZIER JA, Alaghband-Rad J, Jacobsen L, Lenane MC, Hamburger S, Albus K, Smith A, McKenna K, Rapoport JL: Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. Psychiatry research 70(1) : 1-7, 1997
187. FREUD S: Zur Kenntnis der zerebralen Diplegien des Kindesalters. 1893; Gesammelte Werke, Bd I, Fischer, Frankfurt am Main: 477-479, 1977
188. FRIEDRICH MH: Adoleszentenpsychosen. Pathoplastische und psychopathologische Kriterien. Karger, Basel 1983
189. FROMM-REICHMANN F: Principles of intensive psychotherapy. University of Chicago Press, Chicago 1950
190. FROMM-REICHMANN F: Psychoanalyse und Psychotherapie. Klett-Cotta, Stuttgart 1978
191. GAEBEL W, Pietzcker G, Ulrich J, Schley B, Müller-Oerlinghausen: Responseprädiktoren einer neuroleptischen Akutbehandlung schizophrener Patienten – Ergebnisse mit dem Testdosismodell. In: Hinterhuber H, Kulhanek F, Fleischhaker WW, Neumann R (Hrsg.): Prädiktoren und Therapieresistenz in der Psychiatrie. Vieweg: 183-190, 1993
192. GANEV K: Longterm trends of symptoms and disability in schizophrenia and related disorders. Social psychiatry and psychiatric epidemiology 35 (9): 389-95, 2000

193. GAP (Group for the Advancement of Psychiatry): Psychopathological disorders in childhood: theoretical considerations and a proposed classification. GAP, New York 1966
194. GERLACH J, Jorgensen EO, Peacock L: Long-term experience with clozapine in Denmark: Research and clinical practice. *Psychopharmacology* 99: 92-6, 1989
195. GILL M, Vallada H, Collier D, Sham P, Holmans P, Murray RM, McGuffin P, Nanko S, Owen M, Antonarakis S et al.: A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sibpairs: Support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia Collaborative Linkage Group (Chromosome 22). *American journal of medical genetics* 67(1): 40-45, 1996
196. GILLBERG IC, Hellgren L, Gillberg C: Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *Journal of child psychology and psychiatry* 34(7): 1173-1185, 1993
197. GMÜR M: Die Prognose der Schizophrenie unter sozialpsychiatrischer Behandlung. Enke, Stuttgart 1987
198. GOLD S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC: Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 156 (9): 1342-8, 1999
199. GOLDBERG TE, Greenberg RD, Griffin SJ et al.: The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 162: 43-48, 1993
200. GOLDBERG TE, Weinberger DR, Bermann KF, Pliskin NH, Podd MH: Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of general psychiatry* 44(11): 1008-1014, 1987
201. GOLDSTEIN MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PRA, Steinberg MR: Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Archives of general psychiatry* 35(11): 1169-1177, 1978
202. GOODMAN R: Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia? *Developmental medicine and child neurology* 30(3): 391-395, 1988
203. GOSSETT JT, Barnhart D, Lewis JM, Phillips VA: Follow-up of adolescents treated in a psychiatric hospital. *Archives of general psychiatry* 34(9): 1037-1042, 1977
204. GOTTESMAN II, Shields J: A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 58(1): 199-205, 1967
205. GOTTESMAN II, Shields J: Schizophrenia and genetics: a twin study vantage point. Academic Press, New York 1972

206. GOTTESMAN II, Shields J: Schizophrenia: the epigenetic puzzle. Cambridge University Press, Cambridge 1982
207. GOULD RA, Mueser Kt, Bolton E, Mays V, Goff D: Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophrenia research* 30, 48 (2-3): 335-42, 2001
208. GREEN MF, Satz P, Ganzell S, Vaclav JF: Wisconsin Card Sorting Test in Schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. *The American journal of psychiatry* 149(1): 62-67, 1992
209. GRIESINGER W: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. Stuttgart 1845. Neudruck der 3. Aufl. von 1867: E. J. Bonset, Amsterdam 1964
210. GROSS G: Prodrome und Vorpostensyndrome schizophrener Erkrankungen. In: Huber G (Hrsg.): Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme. Thieme, Stuttgart: 177-187, 1969
211. GROSS G: Bonner Untersuchungsinstrument zur standardisierten Erhebung und Dokumentation von Basissymptomen (BSABS). In: Huber G (Hrsg.): Basisstadien endogener Psychosen und das Borderline-Problem. Schattauer, Stuttgart New York: 29-46, 1985
212. GROSS G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M: BSABS. Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms). Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987
213. GRUHLE HW: Geschichtliches. In: Bumke O (Hrsg.): Handbuch der Geisteskrankheiten. 9. Bd. Springer, Berlin 1932
214. GÜNTHER W, Kugler J, Günther R: Sequentielles EEG-Mapping kognitiver Prozesse. Abstract 32. Jahrestagung Deutsche EEG-Gesellschaft, Ludwigshafen 1987a
215. GÜNTHER W, Breitling D, Moser E, Davous P, Petsch R: Brain mapping, rCBF and MRI measurements of motor dysfunction in type I and II schizophrenic patients. In: Takahashi R, Flor-Henry P, Gruzelier J, Niwa S (eds): Cerebral dynamics, laterality and psychopathology. Elsevier, Amsterdam: 519-533, 1987b
216. GÜNTHER W, Günther R, Streck P, Römig H, Rödel A: Psychomotor disturbances in psychiatric patients as a possible basis for new attempts at differential diagnosis and therapy. III. Cross validation study on distressed patients: The "psychotic motor syndrome as a possible state marker for endogenous depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 237(2): 65-73, 1988
217. GUR RE, Resnick SM, Alavi A et al: Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Archives of general psychiatry* 44(2): 119-125, 1987a

218. GUR RE, Resnick SM, Gur RC, Alavi A, Caroff S, Kushner M, Reivich M: Regional brain function in schizophrenia II. Repeated evaluation with positron emission tomography. *Archives of general psychiatry* 44(2): 126-129, 1987b
219. HÄFNER H: Epidemiology of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (Hrsg.): *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg New York: 47-74, 1987
220. HÄFNER H: Epidemiology of schizophrenia. In: Ferrero FP, Haynal AE, Sartorius N (eds): *Schizophrenia and affective Psychoses. Nosology in contemporary psychiatry*. John Libbey CIC, Roma-Milano-Londra-Parigi-New York: 221-236, 1992
221. HÄFNER H, an der Heiden W: Evaluation von Veränderungen in einem psychiatrischen Versorgungssystem. In: Baumann U (Hrsg.): *Makro-, Mikroperspektive*. Hogrefe, Göttingen: 52-72, 1984
222. HÄFNER H, Nowotny B: Epidemiology of early-onset schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 245 (2): 80-92, 1995
223. HÄFNER H, an der Heiden W: Epidemiology of schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry* 42: 139-151, 1997
224. HÄFNER H, an der Heiden W: The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: The ABC and WHO studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 249 Suppl. 4: 14-26, 1999
225. HÄFNER H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A: The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 162: 80-86, 1993a
226. HÄFNER H, Riecher-Rössler A, an der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W: Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological medicine* 23(4): 925-940, 1993 b
227. HÄFNER H, Riecher A, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W: Ein Instrument zur retrospektiven Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenen (Instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia - "IRAOS" - Entwicklung und erste Ergebnisse. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 19: 230-255, 1990
228. HÄFNER H, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Behrens S, Gattaz WF: The epidemiology of early schizophrenia: Influence of age and gender on onset and early course. *The British journal of psychiatry* 164: 29-38, 1994
229. HÄFNER H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W: IRAOS: An instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia research* 6(3): 209-223, 1992

230. HAHLOWEG K: Einfluß der Familieninteraktion auf Entstehung, Verlauf und Therapie schizophrener Störungen. In: Nordmann E, Cierpka M (Hrsg.): Familienforschung in Psychiatrie und Psychotherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio: 1-29, 1986
231. HAHLOWEG K, Müller U, Feinstein E, Dose M: Familienbetreuung schizophrener Patienten: Rückfallprophylaxe und Änderung der familiären Kommunikationsmuster. In: Brenner H, Böker W (Hrsg.): Die Rolle intermediärer Prozesse für Verständnis und Therapie der Schizophrenie. Huber, Bern 1988
232. HAHLOWEG K, Dose M, Feinstein E, Müller U, Römer M: Familienklima und Verlauf psychischer Störungen. In: Hahlweg K, Brengelmann JC (Hrsg.): Neuere Entwicklungen der verhaltenstherapeutischen Kinder-, Ehe- und Familientherapie. Röttger, München 1987
233. HAHLOWEG K, Reisner L, Kohli G, Vollmer M, Schindler L, Revenstorf D: Development and validity of a new system to analyze interpersonal communication: Kategoriensystem für partnerschaftliche Interaktion. In: Hahlweg K, Jacobson NS (eds): Maternal interaction: Analysis and modification. Guilford Press, New York 1984
234. HAMBRECHT N, Löffler W, Häfner H: Subtypen der Schizophrenie im Frühverlauf: Sinnvolle prognostische Indikatoren? Nervenarzt 67 Suppl 1: 60, 1996
235. HARACZ JL: Neural Plasticity in schizophrenia. Schizophrenia bulletin 11(2): 191-229, 1985
236. HARDING CM: Course Types in Schizophrenia: An Analysis of European and American Studies. Schizophrenia bulletin 14(4): 633-643, 1988
237. HARDING CM, Zubin J, Strauss JS: Chronicity in schizophrenia: Fact, partial fact, or artifact? Hospital and community Psychiatry 38(5): 477-486, 1987a
238. HARDING CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A: The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. I. Methodology, study sample, and overall status 32 years later. The American journal of psychiatry 144(6): 718-726, 1987b
239. HARDING CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss IA, Breier A: The Vermont longitudinal study: II. Long-term outcome for subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. The American journal of psychiatry 144(6): 727-735, 1987c
240. HARDING CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss, Landerl PD: Aging and social functioning in once-chronic schizophrenic patients 22-62 years after first admission: The Vermont Study. In: Miller NE, Cohen GD (eds): Schizophrenia. Paranoia and schizophreniform disorders in later life. Guilford press, New York: 74-82, 1987d

241. HARRISON G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I, Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychological medicine* 26(4): 697-705, 1996
242. HARTMANN E, Milofsky E, Vaillant G, Oldfield M, Falke R, Ducey C: Vulnerability to schizophrenia. Prediction of adult schizophrenia using childhood information. *Archives of general psychiatry* 41(11): 1050-1056, 1984
243. HASHIMOTO T, Nishino N, Nakai H, Tanaka C: Increase in serotonin 5-HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life sciences* 48: 355-363, 1991
244. HAWK AB, Carpenter WT jr, Strauss JS: Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia: A report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 32(3): 343-347, 1975
245. HECKER E: Die Hebephrenia. *Arch. pathol. Anat. u. Physiol. klin. Med.* 25, 1871. In: Nissen G (Hrsg.): *Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter*. Huber, Bern Göttingen Toronto New York: 25-30, 1992
246. HEINRICH K: Zur Bedeutung des postremissiven Erschöpfungs-Syndroms für die Rehabilitation Schizophrener. *Nervenarzt* 38(11): 487-491, 1967
247. HEINSEN H, Gössmann E: Variability in the human entorhinal region may confound neuropsychiatric diagnoses. *Acta Anatomica* 157(3): 226-237, 1996
248. HEINZ A, Weinberger DR: Schizophrenie: Die neurobiologische Entwicklungshypothese. In: *Psychiatrie der Gegenwart* Bd. 5; 4. Aufl.: 89-103, Springer 2000
249. HELLER T: Über Dementia infantilis. Zur Erforschung der Behandlung Jugendlicher Schwachsinn: 2-17, 1908
250. HELMCHEN H: Prediction of course and therapeutic response in psychiatric diseases. *Pharmacopsychiatry* 16(6): 173-174, 1983
251. HELMCHEN H: Clinical experience with clozapine in Germany. *Psychopharmacology* 99 Suppl: 80-83, 1989
252. HENISZ J: A follow-up study of schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 7(6), 524-528, 1966
253. HENNECKE H: Prädiktoren für den Verlauf schizophrener Psychosen in der Adoleszenz. Medizinische Dissertation, Marburg 2000
254. HERZ MI, Melville C: Relapse in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 137(7): 801-805, 1980
255. HERZ MI, Szymanski HV, Simon JC: Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients: An alternative to maintenance medication. *The American journal of psychiatry* 139(7): 918-922, 1982

256. HESTON LL: Psychiatric disorders in foster home treated children of schizophrenic mothers. *The British journal of psychiatry* 112(489): 819-825, 1966
257. HIRSCH S, Puri BK: Clozapine: progress in treating refractory schizophrenia. *The British journal of medical psychology* 306(6890): 1427-1428, 1993
258. HOCHÉ A: Die Bedeutung der Symptomkomplexe in der Psychiatrie. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 12: 540-551, 1912
259. HOGARTY GE, Anderson C: Eine kontrollierte Studie über Familientherapie, Training sozialer Fertigkeiten und unterstützende Chemotherapie in der Nachbehandlung Schizophrener. Vorläufige Effekte auf Rezidive und Expressed Emotion nach einem Jahr. In: Böker W, Brenner HD (Hrsg.): *Bewältigung der Schizophrenie*. Huber, Bern: 72-86, 1986
260. HOLLIS C: Child and adolescent schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *The British journal of psychiatry* 166 (4): 489-95, 1995
261. HOLLIS C: Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia. Diagnostic stability and predictive validity. *The American journal of psychiatry* 157 (10): 1652-9, 2000
262. HOLZMAN PS: Behavioral markers of schizophrenia useful for genetic studies. *Journal of psychiatric research* 26(4): 427-445, 1992
263. HOLMBOE R, Astrup C: A follow-up study of 225 patients with acute schizophrenia and schizophreniform psychoses. *Acta psychiatrica neurologica Scandinavica* 32 Suppl 115: 1-61, 1957
264. HOMBURGER A: *Psychopathologie des Kindesalters*. Springer, Berlin 1926
265. HONER WG, Kopala LC, Locke JJ, Lapointe JS: Left cerebral hemiatrophy and schizophrenia-like psychosis in an adolescent. *Schizophrenia research* 20 (1-2): 231-4, 1996
266. HORI A, Tsunashima K, Takekawa Y, Ishirara I et al.: Criteria defining refractory schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 99(2): 141-7, 1999
267. HORN W: *Leistungsprüfsystem LPS*. Hogrefe, Göttingen 1983
268. HUBER G: Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie*, Bd 79, Springer, Berlin Göttingen Heidelberg 1957
269. HUBER G: *Chronische Schizophrenie: Synopsis klinischer und neuroradiologischer Untersuchungen an defekt-schizophrenen Anstaltspatienten*. Hüttig, Heidelberg 1961
270. HUBER G: Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete* 34: 409-426, 1966

271. HUBER G: Psychiatrie. Lehrbuch für Studierende und Ärzte. (1. Aufl. 1974; 5. Aufl. 1994), Schattauer, Stuttgart New York: 252-396, 1994
272. HUBER G: Das Konzept substratnaher Basissyndrome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nervenarzt* 54(2): 23-32, 1983
273. HUBER G, Gross G, Schüttler R: A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 52: 49-57, 1975
274. HUBER G, Gross G, Schüttler R: Schizophrenie: Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Springer, Berlin 1979
275. HYDE TM, Saunders RC: The entorhinal cortex in humans. A cytoarchitectonic and comparative study with non human primates. *Neuroscience Abstract* 17: 143, 1991
276. INGVAR DH: "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta neurologica Scandinavica* 60(1): 12-25, 1979
277. INGVAR DH, Franzen G: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 50(4): 425-462, 1974
278. INOUE K, Nakajima T, Kato N: A Longitudinal Study of Schizophrenia in Adolescence. I. The One- to Three-Year Outcome. *The Japanese journal of psychiatry and neurology* 40(2): 143-151, 1986
279. ISOHANNI M, Jones P, Kemppainen L, Croudace T, Isohanni I, Veijola J, Rasanen S, Wahlberg KE, Tienari P, Rantakallio P: Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 birth cohort - a descriptive life-span model. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 250(6): 311-9, 2000
280. JABLENSKY A: Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiologic reviews* 17/1: 10-20, 1995
281. JABLENSKY A, Sartorius N, Ernberg G, Anker A, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological medicine, monographs, Suppl* 20: 1-97, 1992
282. JACOBI W, Winkler H: Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 81: 299-332, 1927
283. JACKSON JH: Remarks on the evolution and dissolution of the nervous system. *Journal of mental science (The British journal of psychiatry)* 33: 25-48, 1887

284. JAKOB H, Beckmann H: Clinical-neuropathological studies of developmental disorders in the limbic system in chronic schizophrenia. In: Cazzullo CL (ed): *Schizophrenia: An integrative view*. Libbey, London: 81, 1985
285. JAKOB H, Beckmann H: Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *Journal of neural transmission* 65(3-4): 303-326, 1986
286. JAKOB H, Beckmann H: Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *Journal of the Royal Society of Medicine* 82: 466-469, 1988
287. JAKOB L: Über die Schizophrenie im Kindesalter. Schweiz, *Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 39: 335, 1937 und 40: 141, 1938
288. JANSSEN J, LAATZ W: *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 232-438, 1994
289. JANSSON B, Alström J: The relation between prognosis, symptoms and background factors in suspected schizophrenic insufficiencies in young people. *Acta psychiatrica Scandinavica* 198: 1-97, 1967
290. JANZARIK W: *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. Ein Beitrag zur Differentialtypologie der Wahnphänomene*. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg 1959
291. JANZARIK W: *Schizophrene Verläufe. Eine strukturdynamische Interpretation*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1968
292. JANZARIK W: Basisstörungen. Eine Revision mit strukturdynamischen Mitteln. *Nervenarzt* 54: 122-130, 1983
293. JERNIGAN TL, Sargent III T, Pfeffermann A, Kusubov N, Stahl SM: Fluorodeoxyglucose PET in schizophrenia. *Psychiatry research* 16: 317-329, 1985
294. JOHANSEN EA: A study of schizophrenia in the male. *Acta psychiatrica Scandinavica* 33 Suppl 125: 1-132, 1958
295. JOHNSTONE EC: What is crucial for the long-term outcome of schizophrenia? In: Häfner H, Gattaz WF (eds): *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol. II*, Springer, Berlin: 67-76, 1991
296. JONES P, Rodgers B, Murray R, Marmot M: Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344: 1398- 1402, 1994
297. JOYCE JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE: Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 8(4): 315-336, 1993

298. JUAREZ-REYES M, Shumway M, Battle C, Bacchetti P et al.: Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatric services* 46(8): 801-806, 1995
299. JUNG E, Krumm B, Biehl H, Maurer K, Bauer-Schubart C: *DAS-M: Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung*. Beltz, Weinheim 1989
300. KANE JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with clorpromazine. *Archives of general psychiatry* 45: 789-96, 1988
301. KANE JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, and the Clozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: Results of a US multicenter trial. *Psychopharmacology* 99: 60-63, 1989
302. KANNER L: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child* 2: 217-250, 1943
303. KANNER L: To what extent is early infantile autism determined by constitutional inadequacies? *Proc. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 33: 378-385, 1954
304. KASCHKA WP: Biologische Konzepte zur Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenien – Eine Übersicht. In: Kaschka WP, Joraschky P, Lüngershausen E (Hrsg.): *Die Schizophrenien. Biologische und familiendynamische Konzepte zur Pathogenese*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: 3-8, 1988
305. KAUFMANN CA, Suarez B, Malaspina D, Pepple J, Syrakic D, Markel PD, Meyer J, Zambuto CT, Schmitt K, Matise TC et al.: NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium: Linkage analysis of African-American pedigrees. *American journal of medical genetics* 81(4): 282-289, 1998
306. KAVANAGH DJ: Recent developments in expressed emotions and schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 160: 601-20, 1992
307. KAWASAKI Y, Maeda Y, Sakai N, Higashima M, Urata K, Yamaguchi N, Kurachi M: Evaluation and interpretation of symptom structure in patients with schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 89: 399-404, 1994
308. KAY SR: *Positive and negative syndromes in schizophrenia: assessment and research*. Brunner-Mazel, New York 1991
309. KAY SR: New perspectives on the positive-negative distinction in schizophrenia. In: Lindenmayer JP, Kay SR (eds): *New biological vistas on schizophrenia. Clinical and experimental psychiatry Monograph, No. 6*, Brunner-Mazel, New York: 3-27, 1992
310. KAY SR, Sevy S: Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 16(3): 537-54, 1990

311. KEEFE RSE, Lobel DS, Mohs RC, Silverman JM et al.: Diagnostic issues in chronic schizophrenia: Kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia and state- independent negative symptoms. *Schizophrenia research* 4(2): 71-9, 1991
312. KELLY J, Murray RM: What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses? *Current psychiatry reports* 2(5):378-85, 2000
313. KENDLER KS: The genetics of schizophrenia and related disorders: A review. In: Dunner DL, Gershon ES, Barrett JE (eds): *Relatives at task for mental disorder*. New York: Raven Press. Ltd.: 247-263, 1988
314. KENDLER KS, Tsuang MT: Outcome and familial psychopathology in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 45(4): 338-346, 1988
315. KENDLER KS, Gruenberg AM, Kinney DK: Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 51(6): 456-468, 1994
316. KENDLER KS, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Easter SM, Webb BT, Zhang J et al.: Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *The American journal of psychiatry* 153(12): 1534-1540, 1996
317. KESHAVAN MS: Development, disease and degeneration in schizophrenia: A unitary pathophysiological model. *Journal of psychiatric research* 33 (6): 513-21, 1999
318. KETY SS, Wender PH, Jacobsen B et al.: Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of general psychiatry* 51(6): 442-455, 1994
319. KICK H: Verlaufsvarianten der Schizophrenie: Strukturelle und dynamische Komponenten. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 163, 1996
320. KIENZLE N, Martinius J: Modifikationen und Adaptationen des IPT für die Anwendung bei schizophrenen Jugendlichen. In: Roder V, Brenner HD, Kienzle N, Hodel B (Hrsg.): *Integriertes psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Patienten (IPT)*. Psychologische Verlagsunion, Weinheim: 171-182, 1992
321. KIMURA S, Asal S, Wakeno M, Aoki N: On Early and Mid- Adolescent Schizophrenia. *Folia psychiatrica et neurologica japonica* 32(1): 41-56 and 457-470, 1978
322. KING LJ, Pittman GD: A Follow-up of 65 adolescent schizophrenia patients. *Diseases of the nervous systems* 32(5): 328-84, 1971

323. KISKER KP: Der Erlebniswandel des Schizophrenen. Ein psychopathologischer Beitrag zur Psychonomie schizophrener Grundsituationen. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie Bd. 89, 1960
324. KISKER KP, Strötzel L: Zur vergleichenden Situationsanalyse beginnender Schizophrenien und erlebnisreaktiver Fehlentwicklungen bei Jugendlichen. I. Mitteilung. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 202: 1-30, 1961
325. KISKER KP, Strötzel L: Zur vergleichenden Situationsanalyse beginnender Schizophrenien und erlebnisreaktiver Fehlentwicklungen bei Jugendlichen. II. Mitteilung. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 203: 26-60, 1962
326. KLAPAL M, Eggers C, Bunk D, Koriath H, Essen: Fünf-Faktoren-Modell kindlicher Schizophrenien, Nervenarzt 69(3): 238-247, 1998
327. KLIESER E, Lehmann E, Tegeler J: Double-blind comparison of 3x75 mg zotopine and 3x4 mg haloperidol in acute schizophrenic patients. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 509 Suppl 1: 14-17, 1991
328. KLING AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE: Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. The American journal of psychiatry 43: 175-180, 1986
329. KLOSTERKÖTTER J: Newer concepts of basic disorders and the original concept of schizophrenia. In: Pichot P, Berner P, Wolf R, Thau K (eds): Psychiatry. The state of the art, vol 1. Plenum Press, London New York: 465-471, 1985
330. KLOSTERKÖTTER J: Basissymptome und Endphänomene der Schizophrenie. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1988
331. KNABLE MB, Weinberger DR: Are mental diseases brain diseases? The contribution of neuropathology to understanding of schizophrenic psychoses. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 245(4-5): 224-230, 1995
332. KOLAKOWSKA A, Williams T, Arden M: Schizophrenia with good and poor outcome. I. Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. The British journal of psychiatry 146: 229-46, 1985
333. KOLVIN E, Ounsted C, Humphrey M, McNay A: Six studies in the childhood psychoses II: The phenomenology of childhood psychoses. The British journal of psychiatry 118: 385-395, 1971
334. KORNHUBER J, Weller M: Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenien. Nervenarzt 65: 741-754, Springer 1994

335. KOVELMAN JA, Scheibel AB: A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biological psychiatry* 19(12): 1601-162, 1984
336. KRAEPELIN E: *Psychiatrie*, Barth, Leipzig 1896
337. KRAEPELIN E: *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, Leipzig 1899
338. KRAEPELIN E: *Psychiatrie*, 8. Aufl. Barth, Leipzig 1909
339. KRAEPELIN E: *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone, Edinburgh 1919
340. KRAEPELIN E: Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 62: 1-29, 1920
341. KRAPPMANN L: *Soziologische Dimensionen der Identität*. Klett, Stuttgart 1971
342. KRAUSZ M: Schizophrenie bei Jugendlichen - Eine Verlaufsuntersuchung. *Psychiatrische Praxis* 17(3): 107-114, 1990
343. KRAUSZ M, Müller-Thomsen T: Schizophrenia with onset in adolescence. An 11-year follow-up. *Schizophrenia bulletin* 19(4): 831-841, 1993
344. KRETSCHMER E: *Physique and character*. Harcourt Brace, New York 1925
345. KRIMER LS, Herman MM, Saunders RC et al.: A qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cerebral cortex* 7(8): 732-739, 1997
346. KULHARA P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, Joseph S: Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 154: 207-211, 1989
347. KUMRA S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alaghband-Rad J, Rapoport JL: Childhood-onset schizophrenia. A double blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of general psychiatry* 53 (12): 1090-7, 1996
348. KUNUGI H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MH, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M et al.: Catechol-O- methyltransferase polymorphism and schizophrenia: A transmission disequilibrium study in multiple affected families. *Psychiatric genetics* 7(3): 97-101, 1997
349. LAMBERT M, Moritz S, Bender S, Haasen C, Krausz M, Naber D: Therapieresistenz bei schizophrenen Patienten – Aktueller Stand. *Psychopharmakotherapie* 8. Jahrgang, Heft 1: 2-17, 2001
350. LAMMERTINK M: Von der gemüthlichen Verblödung zur Affektlogik - zur Bedeutung des Affekts in der Schizophrenielehre. *Nervenarzt* 67, Suppl 1: 59, 1996

351. LARUELLE M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE: Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 50(10): 810-818, 1993
352. LAY B; Schmidt MH, Blanz B: Course of adolescent psychotic disorder with schizoaffective episodes. *European child and adolescent psychiatry* 6 (1): 32-41, 1997
353. LEFF J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Fries R, Sturgeon D: A controlled trial of social interventions in families of schizophrenic patients. In: Goldstein MJ, Hand I, Hahlweg K (eds): *Treatment of schizophrenia: Family-assessment and intervention*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 153-170, 1986
354. LEFF J, Sartorius N, Jablensky A et al.: The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. In: Häfner H, Gattaz WF (eds): *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol. II*. Springer, Berlin: 57-66, 1991
355. LEHMACHER W: Verlaufskurven und Crossover. *Statistische Analysen von Verlaufskurven im Zwei-Stichproben-Vergleich und von Crossover-Versuchen*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: 156-157, 1987
356. LEIGHTON AH, Leighton DC: Gregorio the Hand-Trembler: A psychobiological personality study of a Navaho Indian. In: *Peabody Museum Papers*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1949
357. LEMPP R: *Psychosen im Kindes- und Jugendalter - eine Realitätsbezugsstörung*. Huber, Bern 1973
358. LEMPP R: *Psychische Entwicklung und Schizophrenie. Die Schizophrenien als funktionelle Regressionen und Reaktionen*. Huber, Bern 1982
359. LEMPP R: *Kinderpsychiatrie und Psychiatrie*. In: Nissen G, Focken A (Hrsg.): *Kinder- und Jugendpsychiatrie- Entwicklung und Perspektiven*. Tropon, Köln 1984
360. LENIOR ME, Dingemans PM, Linszen DH, de Haan L, Schene AH: Social functioning and the course of early-onset schizophrenia: *The British journal of psychiatry* 179: 53-8, 2001
361. LEONHARD K: Besonderheiten an den halluzinatorisch-paranoiden Bildern nach epidemischer Encephalitis. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 138: 780-807, 1932
362. LEONHARD K: Zur Symptomatologie und Differentialdiagnose der halluzinatorisch-paranoiden Psychosen nach Encephalitis epidemica. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 103: 101-121, 1935
363. LEONHARD K: Über kindliche Katatonien. *Zeitschrift für Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie* 12: 1-12, 1969

364. LEONHARD K: Zwillingsuntersuchungen mit einer differenzierten Diagnose der endogenen Psychosen. Psychisch-soziale Einflüsse bei gewissen schizophrenen Formen. Zeitschrift für Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie 28: 78-88, 1976
365. LEONHARD K: Can childhood schizophrenia develop out of hospitalism? Psychiatrica clinica 11(3): 170-179, 1978
366. LEONHARD K: Only children among childhood schizophrenics. Acta paedopsychiatrica 44(2): 69-76, 1979
367. LEONHARD K: Entwicklungsstörungen in der Kindheit und Jugend als Voraussetzung späterer endogener Psychosen. In: Neumärker KJ (Hrsg.): Aspekte des Verhaltens und der Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Berichte der HU Berlin 7: 18-28, 1982
368. LEONHARD K: Als geistige Behinderung verkannte Kindheitsschizophrenie. In: Nissen G (Hrsg.): Psychiatrie des Schulalters. Huber, Bern: 28-46, 1984
369. LEONHARD K: Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 2. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1986
370. LEPINE JP, Pison JJ, Chapatot E: Factor analysis of the PANSS in schizophrenic patients. In: Stefanis CN, Soldatos CR, Rabavilas AD (eds): Psychiatry today: accomplishments and promises. Excerpta Medica, Abstract, Amsterdam: 828, 1989
371. LESCH A, Bogerts B: The diencephalon in schizophrenia: Evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 234(4): 212-219, 1984
372. LEWIN K: Feldtheorie in den Sozialwissenschaften. Huber, Stuttgart Bern 1963
373. LEWIS R: Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. Canadian journal of psychiatry 43(6): 596-604, 1998
374. LIDZ T, Cornelison AR, Fleck S, Terry D: Marital schism and marital skew. The American journal of psychiatry 114: 557, 1957
375. LIDZ T, Cornelison AR, Fleck S, Terry D: The intrafamilial environment of schizophrenic patients. The American journal of psychiatry 114(3): 241-248, 1975
376. LIEBERMAN JA: Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. The journal of clinical psychiatry 60 Suppl 12: 9-12, 1999
377. LIEBERMAN JA: Treatment resistant schizophrenia. Global medical conference: Focus on schizophrenia. Luzern: 2-4, 2000

378. LIEBERMAN JA, Sobel SN: Predictors of treatment response and course of schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 6: 63-69, 1993
379. LIEBERMAN JA, Jody D; Alvier J, Borenstein M et al.: Negative symptoms in schizophrenia: Relationship to positive symptoms and outcome. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds): *Negative versus positive schizophrenia*. Springer, Berlin: 109-25, 1991
380. LIEBERMAN JA, Jody D, Geisler S, Alvier J, et al.: Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 50: 369-76, 1993
381. LINDENMAYER JP, Grochowski S, Mabugat L: Clozapine effects on positive and negative symptoms: A six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *Journal of clinical psychopharmacology* 14: 2000-4, 1994a
382. LINDENMAYER JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S: Five-factor model of schizophrenia. Initial validation. *The Journal of nervous and mental disease* 182(11): 631-638, 1994b
383. LINDSTRÖM LH: Long-term clinical and social outcome studies in schizophrenia in relation to the cognitive and emotional side effects of antipsychotic drugs. *Acta psychiatrica Scandinavica Suppl* 380: 74-6, 1994
384. LIN MW, Curtis D, Williams N, Arranz M, Nanko S, Collier D, McGuffin P, Murray RM, Owen M, Gill M et al.: Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13q14.1-q32. *Psychiatric genetics* 5(3): 117-126, 1995
385. LO W, Lo T: A ten-year follow-up study of Chinese schizophrenics in Hong Kong. *The British journal of psychiatry* 131: 63-66, 1977
386. LOEBEL A, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI et al.: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 149(9): 1183-8, 1992
387. LÖFFLER S, Henning U, Klimke A: Serumspiegel und Metabolismus von Clozapin während rezidivprophylaktischer Behandlung schizophrener Psychosen. *Nervenarzt* 67 Suppl 1:79, 1996
388. LORR M, Klett CJ: *Inpatient Multidimensional Psychiatric-Scale*. Consulting Psychologists Press. Ed. Palo Alto, California 1966
389. LORR M, Jenkins RL, Holsopple JQ: Multidimensional scale for rating psychiatric patients. Hospital Form. Veterans Administration Technical Bulletin 43:10-507, 1953
390. LUTZ J: Über Schizophrenie im Kindesalter. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 39: 335-372; 40: 141-163, 1937/38

391. MACHLEIDT W: Affektypologisches Verständnis und emotive Behandlungsansätze in der Schizophrenie. *Nervenarzt* 9: 164, 1996
392. MAHLER MS: On child psychosis and schizophrenia: autistic and symbiotic infantile psychosis. *Psychoanalytic study of the child* 7: 286-305, 1952
393. MAHLER MS, Ross JR, Fried Z de: Clinical studies in benignant and malignant cases of childhood psychosis (schizophrenic-like). *American journal of orthopsychiatry* 19: 295-304, 1949
394. MAIER W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S: Genetik schizophrener Störungen. *Nervenarzt* 70(11): 955-969, 1999
395. MALMBERG AK, David AS: Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 6: 58-62, 1993
396. MARDER SR, van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J et al: Low and conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two year outcome. *Archives of general psychiatry* 44(6): 518-521, 1987
397. MARINOW A: Über Verlauf, Ausgang und Prognose bei Schizophrenen. In: Kuko G (ed) *Schizophrenie. Stand und Entwicklungstendenzen der Forschung*. Schattauer, Stuttgart: 135-149, 1981
398. MARNEROS A: Schizophrenie: Zwei verschiedene Erkrankungen? *Deutsches Ärzteblatt* 89: 152, 1992
399. MARNEROS A, Andreasen NC: Positive and negative symptomatology: The state of affairs. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds): *Negative versus positive schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg: 441-460, 1991
400. MARNEROS A, Deister A, Rohde A: *Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1991a
401. MARNEROS A, Andreasen NC, Zorn MT (eds): *Negative versus positive schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg: 52-70, 1991b
402. MARNEROS A, Andreasen NC, Zorn NT (eds): *Negative versus positive schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg: 208-218, 1991c
403. MARNEROS A, Deister A, Rohde A, Steinmeyer EM, Jünemann H: Long-term outcome of schizoaffektive and schizophrenic disorders. A comparative study. I. Definitions, methods, psychopathological and social outcome. *European archives of psychiatry and neurological sciences* 238: 118-125, 1989a
404. MARNEROS A, Deister A, Rohde A, Steinmeyer EM, Jünemann H: Long-term outcome of schizoaffektive and schizophrenic disorders. A comparative study. II. The social consequences. *European archives of psychiatry and neurological sciences* 238: 135-139, 1989b

405. MARTIN M: Verlauf der Schizophrenie im Jugendalter unter Rehabilitationsbedingungen. Enke, Stuttgart 1991
406. MARTIN M, Remschmidt H: Ein Nachsorge- und Rehabilitationsprojekt für jugendliche Schizophrene. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 11: 234-242, 1983
407. MARTIN M, Remschmidt H: Rehabilitationsbehandlung jugendlicher Schizophrener. In: Remschmidt H (Hrsg.): Psychotherapie mit Kindern, Jugendlichen und Familien, Bd. II. Enke, Stuttgart: 228-234, 1984
408. MARTINIUS J: Moderne Behandlungskonzepte endogener Störungen im Kindes- und Jugendalter. In: Nissen G (Hrsg.): Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter. Huber, Bern Göttingen Toronto: 178-186, 1992
409. MASLOW AH: Motivation and Personality. Harper, New York 1954
410. MASTERSON JF jr.: Prognosis in Adolescent Disorders. Journal of nervous and mental disease 124(3): 219-232, 1956
411. MATTEJAT F: Familientherapie bei psychotischen Jugendlichen. Vortrag Innsbruck 1989
412. MATUSSEK P: Analytische Psychosentherapie. Grundlagen. Springer, Berlin Heidelberg 1993
413. MATUSSEK P: Analytische Psychosentherapie. Anwendungen. Springer, Berlin Heidelberg 1997
414. MAY PRA, Goldberg SC: Prediction of schizophrenic patients to Pharmacotherapy. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF (eds): Psychopharmacology: A generation of progress. New York: Raven Press: 1139-1153, 1978
415. MAY PRA, van Putten T, Yale C et al.: Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: A test dose model. The Journal of nervous and mental disease 162: 177-183, 1976
416. MAY PRA, Dencker SJ, Hubbard JW, Midha KK, Lieberman RP: A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. In: Dencker SJ, Kulhanek F (eds): Treatment resistance in schizophrenia. Vieweg, Braunschweig Wiesbaden: 22-33, 1988
417. MAYER-GROSS W: Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zusammenhänge in der Schizophrenie. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 60: 160-212, 1920
418. MAYER-GROSS W: Die Schizophrenie. Die Klinik. In: Bumke O (Hrsg.): Handbuch der Geisteskrankheiten. Bd. IX, Spez. Teil V). Springer, Berlin: 293-578, 1932

419. MAZIADE M, Gingras N, Rodrigue C, Bouchard S, Cardinal A, Gauthier B, Tremblay G, Cote S, Fournier C, Boutin P, Hamel M, Roy MA, Martinez M, Merette C: Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: Sex and age of onset. *The British journal of psychiatry* 169 (3): 361-70, 1996a
420. MAZIADE M, Bouchard S, Gingras N, Charron L, Cardinal A, Roy MA, Gauthier B, Tremblay G, Cote S, Fournier C, Boutin P, Hamel M, Merette C, Martinez M: Le Centre De Recherche Universite Laval Robert-Giffard, Beauport; Quebec, Canada: Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. II: Postnegative distinction and childhood predictors of adult outcome. *The British journal of psychiatry* 169 (3): 371-8, 1996b
421. McCLELLAN JM, McCurry C: Neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Seminars in clinical neuropsychiatry* 3(4): 320-332, 1998
422. McEVOY JP, Scheifler PL, Frances A: The Expert Consensus Guideline Series: treatment of schizophrenia 1999. *The Journal of clinical psychiatry* 60: Suppl 11, 1999, in: Lambert M, Moritz S, Bender S, Haasen C, Krausz M, Naber D: *Therapieresistenz bei schizophrenen Patienten – Aktueller Stand. Psychopharmakotherapie* 8. Jahrgang, Heft 1: 2-17, 2001
423. McGLASHAN TH: A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 14(5): 515-542, 1988
424. McGUFFIN P, Asherson P, Owen M, Farmer A: The strength of the genetic effect. Is there room for the environmental influence in the aetiology of schizophrenia? *The British journal of psychiatry* 164(5): 593-599, 1994
425. McGUE M, Gottesman II: The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 240(3): 174-181, 1991
426. McNEIL TF: Obstetric factors and perinatal injuries. In: Tsuang MT, Simpson JC (eds): *Handbook of schizophrenia*, vol. 3. Nosology, epidemiology and genetics. Elsevier, Amsterdam New York Oxford: 319-344, 1988
427. MEAD GH: *Mind, Self and Society*. University of Chicago Press, Chicago 1935, 13. Aufl. 1965
428. MEAGHER D, Quinn J, Murphy P, Kinsella A, Mullaney J, Waddington JL: Relationship of the structure of psychopathology in schizophrenia to the timing of initial intervention with antipsychotics. *Schizophrenia research* 30 (1-2): 95-103, 2001
429. MEDNICK SA, Schulsinger F: A longitudinal study of children with a high risk for schizophrenia: A preliminary report. In: *Methods and goals in human behavior genetics*. Academic Press Inc., New York: 255-295, 1965

430. MEDNICK SA, Parnas J, Schulsinger F: The Copenhagen high risk project, 1962-1986. *Schizophrenia bulletin* 13(3): 485-495, 1987
431. MEDNICK SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D: Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of general psychiatry* 45: 189-192, 1988.
432. MELTZER HY: Multiple-outcome in schizophrenia: an overview of outcome with clozapine. *European Psychiatry: The journal of the Association of European Psychiatrists* 10 Suppl: 19-25, 1995
433. MELTZER HY: Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Current medical research and opinion* 14(1): 1-20, 1997
434. MEYER A: The life chart and the obligation of specifying positive data in psychopathological diagnosis. Reprinted in: Winters EE (ed): *The Collected Papers of Adolf Meyer*. Baltimore: The Johns Hopkins Press: 52-56, 1951
435. MOISES HW, Gottesman II: Genetische Risikofaktoren und Schizophrenie. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart* Bd. 5, 4. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio: 71-88, 2000
436. MOISES HW, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Macciardi F, Arolt V, Blackwood D, Lui X, Sjorgren B et al.: An international two stage-genome wide-search for schizophrenia susceptibility genes. *Nature genetics* 11(3): 321-324, 1995
437. MÖLLER HJ, Zerssen D von: *Der Verlauf schizophrener Psychosen unter den gegenwärtigen Behandlungsbedingungen*. Springer, Berlin 1986
438. MÖLLER HJ, Zerssen D von: Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds): *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford: 106-127, 1995
439. MÖLLER HJ, Zerssen D von, Wüschner-Stockheim M, Werner-Eilert K: Die prognostische Bedeutung psychopathometrischer Aufnahme- und Entlassungsbefunddaten schizophrener Patienten. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 231(1): 13-24, 1981
440. MÖLLER HJ, Schmid-Bode W, Cording-Tömmel C et al.: Psychopathological and social outcome in schizophrenia versus affective/schizoaffective psychoses and prediction of poor outcome in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 77(4): 379-389, 1988
441. MOREL B: *Traite des maladies mentales*. Masson 1860
442. MOSHER LR, Menn A, Matthews SM: Soteria: Evaluation of a home-based treatment for schizophrenia. *American journal of orthopsychiatry* 45(3): 455-467, 1975

443. MÜLLER P, Günther U, Lohmeyer J: Behandlung und Verlauf schizophrener Psychosen über ein Jahrzehnt. *Nervenarzt* 57(6): 332-341, 1986
444. MÜLLER P, Gaebel W, Bandelow B, Köpcke W, Linden M, Müller-Spahn F et al: Zur sozialen Situation schizophrener Patienten. *Nervenarzt* 69, Heft 3: 204-209, 1998
445. MÜLLER U: Schizophren erkrankte Jugendliche in der Phase der Rehabilitation. Eine Längsschnittuntersuchung zu den Bereichen kognitive Leistungsfähigkeit, subjektives Befinden und Erleben und psychopathologische Phänomene. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg 1988
446. MULLER V: Katamnestische Erhebungen über den Spontanverlauf der Schizophrenie. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 122: 257-276, 1951
447. MUNTANER C, Pulver AE, McGrat J, Eaton WW: Work environment and schizophrenia: an extension of the arousal hypothesis to occupational self-selection. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 28(5): 231-238, 1993
448. MURRAY RM, van Os J: Predictors of outcome in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 18/2 Suppl 1: 2-11, 1998
449. NABER D, Hölzbach R, Perro H, Hippus H: Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *The British journal of psychiatry* 160 (Suppl 17): 54-9, 1992
450. NASRALLAH HA, Andreasen NC, Coffman FA, Olson SC, Dunn VD, Ehrhardt JC, Chapman SM: A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biological psychiatry* 21(3): 274-282, 1986
451. NEUMANN H: *Lehrbuch der Psychiatrie*. Enke, Erlangen 1859
452. NEUMANN CS, Grimes K, Walker EF, Baum K: Developmental pathways to schizophrenia: Behavioral subtypes. *Journal of abnormal psychology* 104(4): 558-566, 1995
453. NIETO D, Escobar A: Major psychoses In: Minkler J (ed): *Pathology of the nervous system*. McGraw-Hill, New York: 2654-2665, 1972
454. NOREIK K, Astrup C, Dalgard OS, Holmboe R: A prolonged follow-up of acute schizophrenic and schizophreniform psychoses. *Acta psychiatrica Scandinavica* 43: 432-443, 1967
455. NUECHTERLEIN KH, Dawson ME: A heuristic vulnerability/stress model of Schizophrenic episodes. *Schizophrenia bulletin* 10(2): 300-312, 1984a
456. NUECHTERLEIN KH, Dawson ME: Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia bulletin* 10(2): 160- 203, 1984b

457. NUECHTERLEIN KH, Dawson ME et al.: Testing vulnerability models. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (Hrsg.): Search for the causes of schizophrenia, vol. 2. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio: 177-191, 1990
458. OEPEN G: Emotionale Irritierbarkeit der rechten Hemisphäre bei akut Schizophrenen. In: Kaschka WP, Joraschky P, Lungershausen E (Hrsg.): Die Schizophrenien. Biologische und familiendynamische Konzepte zur Pathogenese. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: 63-72, 1988
459. OEPEN G, Botsch H: SPECT bei Schizophrenie. In: Oepen G (Hrsg.): Psychiatrie des rechten und linken Gehirns. Deutscher Ärzteverlag, Köln: 147-155, 1988
460. OVERALL JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychological reports 10: 799-812, 1962
461. OVERALL JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. In: Guy W (ed): ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland: 157-169, 1976
462. OWENS DG, Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Jagoe JR, Kree L: Lateral ventricular size in schizophrenia: Relationship to the disease process and its clinical manifestations. Psychological medicine 15(1): 27-41, 1985
463. PANTELIS C, Barnes TR: Drug strategies and treatment-resistant schizophrenia. The Australian and New Zealand journal of psychiatry 30(1): 20-37, 1996
464. PARNAS J, Cannon TD, Jacobsen B et al.: Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in offspring of schizophrenic mothers: From the Copenhagen High Risk Study. Archives of general psychiatry 50(9): 707-714, 1993
465. PARNAS J: Mates of schizophrenic mothers: a study of assortative mating from the American- Danish high-risk study. Archives of general psychiatry 146: 490-497, 1985
466. PERALTA V, DeLeon J, Cuesta MJ: Are there more than two syndromes in schizophrenia? The British journal of psychiatry 161: 335-343, 1992
467. PFUHLMANN B: Klassifizierung endogener Psychosen nach Leonhard. Neurotransmitter 6: 34-38, 2000
468. PIAGET J: Die Entwicklung des Erkennens. Gesamtwerke Bd. VIII-X. Klett, Stuttgart 1975
469. PIESCHL D: Schizophrene Verläufe unter Rehabilitationsmaßnahmen - Effektivität, Prognose und prädiktive Faktoren. Schattauer, Stuttgart 1986
470. PIETZCKER A, Gaebel W, Köpke W, Linden M, Müller-Spahn F, Schüssler G, Tegeler J: A German multicenter study on the neuroleptic long-term therapy of schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry 19: 161-166, 1986

471. PIETZCKER A, Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn R, Tegeler J: Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia – 2 - year results of a german multicenter study. *Journal of psychiatric research* 27: 21-339, 1993
472. POGUE-GEILE MF, Harrow M: Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: a follow-up. *Schizophrenia bulletin* 10(3): 371-387, 1984
473. POLLACK M, Levenstein S, Klein DF: A Three- Year post hospital Follow-up of Adolescent and Adult Schizophrenics. *The American journal of orthopsychiatry* 38(1): 95-109, 1968
474. POLYMEROPOULOS MH, Coon H, Byerley W, Gershon ES, Goldin L, Crow TJ, Rubenstein J, Hoff M, Holik J, Smith AM et al.: Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *American journal of medical genetics* 54(2): 93-99, 1994
475. POOL D, Bloom W, Mielke DH, Roninger JJ, Gallant DM: A controlled evaluation of loxapine in 75 adolescent schizophrenic patients. *Current therapeutic research* 19(1): 99-104, 1976
476. PROPPING P, Nöthen MM, Körner J, Rietschel M, Maier W: Assoziationsuntersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 65: 725-740, 1994
477. PRUDO R, Blum HM: Five-year outcome and prognosis in schizophrenia: A report from the London Field Research Centre of the International Pilot Study of Schizophrenia. *The British journal of psychiatry* 150: 345-354, 1987
478. PULVER AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, Antonarakis S, Housman D, Kazazian HH, Meyers D et al.: Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: A report of potential linkage on chromosome 22q12-q13: Part 1. *American journal of medical genetics* 54(1): 36-43, 1994
479. PULVER AE, Lasseter VK, Kasch L, Wolyniec P, Nestadt G, Blouin JL, Kimberland M, Babb R, Vourlis S, Chen H et al.: Schizophrenia: a genome for scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *American journal of medical genetics* 60(3): 252-260, 1995
480. PULVER AE, Wolyniec PS, Housman D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Nestadt G, Lasseter VK, McGrath JA, Dombroski B, Karayiorgou M et al.: The Johns Hopkins University collaborative schizophrenia study: An epidemiologic-genetic approach to test the heterogeneity hypothesis and identify schizophrenia susceptibility genes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol LXI. Laroratiy Press, Cold Spring Harbor 61: 797-814, 1996
481. RAO DC, Morton NE, Gottesman II, Lew R: Path analysis of qualitative datas on pairs of relatives: Application to schizophrenia. *Human heredity* 31(6): 325-333, 1981

482. REALMUTO GM, Erickson WD, Yellin AM, Hopwood JH, Greenberg LM: Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *The American journal of psychiatry* 141(3): 440-442, 1984
483. REKER Th, Eikermann B: Psychiatrische Rehabilitation - Bedarf, Konzepte und Ergebnisse. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 27, 1996
484. REKER Th, Eikermann B: Krankheits- und Rehabilitationsverläufe schizophrener Patienten in ambulanter Arbeitstherapie. *Nervenarzt* 69: 210-18, 1998
485. REMSCHMIDT H: Psychologie und Psychopathologie der Adoleszenz. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 123: 316, 1975 a
486. REMSCHMIDT H: Neuere Ergebnisse zur Psychologie und Psychiatrie der Adoleszenz. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 3: 67, 1975b
487. REMSCHMIDT H: Notfälle der Jugendpsychiatrie- die Adoleszentenkrisen. *Deutsches Ärzteblatt* 75: 893, 1978
488. REMSCHMIDT H: Adoleszentenkrisen und ihre Behandlung. In: Specht F, Gerlicher K, Schütt K (Hrsg.): *Beratungsarbeit mit Jugendlichen*, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen: 44, 1979a
489. REMSCHMIDT H: Bericht über das Symposium zum Thema: „Psychopathologie der Familie und kinderpsychiatrische Erkrankungen.“ *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 7: 80, 1979b
490. REMSCHMIDT H: Störungen und Normvariationen kindlichen Verhaltens auf verschiedenen Altersstufen. *Medizinische Welt* 31: 320, 1980
491. REMSCHMIDT H: Was wird aus kinderpsychiatrischen Patienten? In: Schmidt H, Drömann S: *Langzeitverlauf kinder- und jugendpsychiatrischer Erkrankungen*. Enke, Stuttgart: 1-14, 1986a
492. REMSCHMIDT H: Die „Psychopathie“ in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Enke, Stuttgart 1986 b
493. REMSCHMIDT H: *Psychiatrie der Adoleszenz*. Thieme, Stuttgart New York 1992c
494. REMSCHMIDT H: Childhood and adolescent schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 6: 470-479, 1993a
495. REMSCHMIDT H: Schizophrenic psychoses in children and adolescents. *Triangle (Sandoz Journal of Medical Science)* 1(32) Schizophrenia Part 2: 15-24, 1993b
496. REMSCHMIDT H: Schizophrene Psychosen im Kindesalter. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer J-E, Müller C, Strömngren E (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart* Bd. 7, *Kinder- und Jugendpsychiatrie*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: 89-100, 1988

497. REMSCHMIDT H, Schmidt M: Multiaxiales Klassifikationsschema für psychiatrische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter nach Rutter, Shaffer und Sturge. Huber, Bern Stuttgart Toronto 1977
498. REMSCHMIDT H, Stutte H.: Neuropsychiatrische Folgen nach Schädel- Hirn-Traumen bei Kindern und Jugendlichen. Huber, Bern 1980
499. REMSCHMIDT H, Schmidt MH (Hrsg.): Multiaxiale Diagnostik in der Kinder- und Jugendpsychiatrie- Ergebnisse empirischer Untersuchungen. Huber, Bern 1983
500. REMSCHMIDT H, Schmidt MH (Hrsg.): Therapieevaluation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Enke, Stuttgart 1986
501. REMSCHMIDT H, Martin M: Die Therapie der Schizophrenie im Jugendalter. Deutsches Ärzteblatt 89: 387-396, 1992
502. REMSCHMIDT H, Schulz E, Martin M: Die Behandlung schizophrener Psychosen in der Adoleszenz mit Clozapin (LeponexR). In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg.): Clozapin Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Schattauer, Stuttgart New York: 99-119, 1992
503. REMSCHMIDT H, Strunk P, Methner Ch, Tegeler E: Kinder endogen-depressiver Eltern. Untersuchungen zur Häufigkeit von Verhaltensstörungen und zur Persönlichkeitsstruktur. Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 10: 41, 1969
504. REMSCHMIDT H, Martin M, Schulz E, Gutenbrunner C, Fleischhaker C: The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds): Negative versus positive schizophrenia. Springer, Berlin Heidelberg: 219-242, 1991
505. REMSCHMIDT H, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott G-E: Childhood onset schizophrenia: History of the concept and recent studies. Schizophrenia bulletin 20 (8):727-745, 1994
506. RENNIE TAC: Follow-up study of five hundred patients with schizophrenia admitted to the hospital from 1913 to 1923. Archives Neurology Psychiatry 42: 877-891, 1939
507. RESCH F: Therapie der Adoleszentenpsychosen. Psychopathologische, psychobiologische und entwicklungspsychologische Aspekte aus therapeutischer Sicht. Thieme, Stuttgart New York 1992
508. RETTERSTOL N: Paranoid and paranoic psychoses. Thomas, Springfield, 1966
509. RIEDO C, Hobi V: Kognitive Störungen bei Schizophrenie. Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie 33(1): 95-113, 1986
510. RISCH N, Baron M: Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. American journal of human genetics 36(5): 1039-1059, 1984

511. RÖDER V, Brenner HD, Dodel B, Kienzle N: Integriertes Psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Patienten. Beltz, Weinheim 1992
512. ROFF JD: Adolescent schizophrenia: Variables related to differences in long-term adult outcome. *Journal of consulting and clinical psychology* 42: 180-183, 1974
513. ROFF J: Long-term outcome for a set of schizophrenic sub-types. In: Wirt RD, Winokur G, Roff (eds): *Life history research in psychopathology*, vol. 4. University of Minnesota Press, Minneapolis: 211-236, 1975
514. ROSENBAUM ASARNOW J, Ben-Meir S: Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: A comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *Journal of child psychology and psychiatry*. Vol. 29, No. 4: 477-488, 1988
515. ROSENBAUM ASARNOW J, Thompson MC: Childhood-onset schizophrenia: A follow-up study. *European child and adolescent psychiatry* 8 Suppl 1: 19-12, 1999
516. ROSENBAUM ASARNOW J, Thompson MC, Goldstein MJ: Childhood- Onset Schizophrenia: A followup study. *Schizophrenia bulletin* 20 (4): 599-617, 1994
517. ROSENHECK R, Dunn L, Peszke M, Cramer J et al.: Impact of clozapine in negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 156(1): 88-93, 1999a
518. ROSENHECK R, Evans D, Herz L, Cramer J et al.: How long to wait for a response to Clozapine: A comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 25(4): 709-19, 1999b
519. RÖSSLER W, Fätkenheuer B, Löffler W: *Soziale Rehabilitation Schizophrener*. Enke, Stuttgart 1993
520. ROSSO IM, Bearden CE, Hollister JM, Gasperoni TL, Sanchez LE, Hadley T, Cannon TD: Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: A prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin* 26 (2): 367-78, 2000
521. RUGGERI R: Le pronostic de la démence précocissime. *Acta paedopsychiatrica* 17: 129, 1951
522. RUSSEL AT: The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 20: 634-646, 1994
523. RUTTER M: Psychotic disorders in early childhood. In: Coppen AJ, Walk A (eds): *Recent developments in schizophrenia*. Royal Medico-Psychological Association, Headley Brothers Ltd., Ashford, Kent: 133-158, 1967
524. RUTTER M, Lockyer L: A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. *The British journal of psychiatry* 113(504): 1169-82, 1967

525. RUTTER M, Lockyer L, Greenfield D: A five to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis. II. Social and behavioral outcome. *The British journal of psychiatry* 113(504): 1183-1199, 1967
526. RUTTER M, Shaffer D, Shepherd M: *A Multiaxial Classification of Child Psychiatric Disorders*. World Health Organization, Geneve 1975
527. RUTTER M, Shaffer D, Sturge C: *A guide to a multiaxial classification scheme for psychiatric disorders in childhood and adolescence*. Frowde & Co., London 1976
528. RUTTER M, Lebovici S, Eisenberg L, Sneznevskij AV, Sadoun R, Brooke E, Lin TY: A triaxial classification of mental disorders in childhood. *Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines* 10(1): 41-61, 1969
529. SANTE DE SANCTIS: Dementia praecocissima catatonica oder Katatonie des frühen Kindesalters. *Folia neurobiologica* 2: 9, 1908
530. SARTORIUS N, Jablensky A, Ernberg G, Leff J, Korten A, Gulbinat W: Course of schizophrenia in different countries: Some results of a WHO international comparative 5-year follow-up study. In Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds): *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol. I*. Springer, Berlin: 107-113, 1987
531. SCHEIBEL AB, Kovelman JA: Disorientation of the hippocampal pyramidal cells and its processes in the schizophrenic patient. *Biological psychiatry* 16: 101-102, 1981
532. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for chromosomes 3, 6, and 8. Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. *American journal of medical genetics* 67: 580-594, 1996
533. SCHMIDT MH, Blanz B: Behandlungsverlauf und Katamnesen von 122 Psychosen in der Adoleszenz. In: Nissen G (Hrsg.): *Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter. Psychatriehistorische, entwicklungspsychiatrische, psychopathologische, katamnestische, humangenetische, prognostische, psychotherapeutische und psychopharmakologische Aspekte*. Huber, Bern Göttingen Toronto: 163-177, 1992
534. SCHMIDT MH, Troost GE, Blanz B, Nissen, G: Clozapine medication in adolescents. Vortrag auf dem 8. Weltkongress für Psychiatrie, Athen, 12.-19.10.1989
535. SCHMIDT MH, Blanz B, Dippe A, Koppe T, Lay B: Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 245: 93-100, 1995
536. SCHNABEL L: Die Prognose der psychischen Störungen des Kindes- und Entwicklungsalters nach dem Material der Züricher psychiatrischen Klinik von 1870-1920. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 68: 241-298, 1921

537. SCHNEIDER K: Klinische Psychopathologie, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart 1950
538. SCHNEIDER K: Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. Fortschritte der Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 25(9): 487-490, 1957
539. SCHRAMM M, Falkai P, Feldmann N, Knable MB, Bayer TA: Reduced tyrosine kinase receptor C mRNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. Neuroscience letters 257: 1-4, 1998
540. SCHRÖDER P: Über Degenarationspsychosen. Zeitschrift für Neurologie 105, 1926 in: Nissen G (Hrsg.): Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter. Huber, Bern Göttingen Toronto:102, 1992
541. SCHUBART C, Schwarz R, Krumm B, Biehl H: Schizophrenie und soziale Anpassung. Eine prospektive Längsschnittuntersuchung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1986
542. SCHULSINGER F, Mednick SA, Parnas J: Ein interaktioneller Zugang zur Schizophrenieforschung. In: Nissen G (Hrsg.): Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter. Huber, Bern Göttingen Toronto: 75-88, 1992
543. SCHULZ E: Verlaufsprädiktoren schizophrener Psychosen in der Adoleszenz. Hogrefe, Göttingen 1998
544. SCHULZ E, Martin M, Remschmidt H: Zur Verlaufsdynamik schizophrener Erkrankungen in der Adoleszenz. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 22(4): 262-274, 1994
545. SCHULZ E, Fleischhaker C, Clement HW, Remschmidt H: Blood biogenic amines during clozapine treatment of early onset schizophrenia. Journal of neural transmission 104 (10): 1077-89, 1997
546. SCHWAB SG, Eckstein GN, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Lichtermann D, Ertl MA, Maier W, Wildenauer DB: Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analyses. Molecular psychiatry 2(2): 156-160, 1997
547. SCHWAB SG, Lerer B, Albus M, Maier W, Hallmayer J, Fimmers R, Lichtermann D, Minges J, Bondy B, Ackenheil M et al.: Potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13: A replication study. American journal of medical genetics 60(5): 436-443, 1995
548. SCHWAB SG, Hallmayer J, Albus M, Lerer B, Hanses C, Kanyas K, Segman R, Borrmann M, Dreikorn B, Lichtermann D et al.: Further evidence for a susceptibility locus on chromosome 10q14-p11 in 72 families with schizophrenia by nonparametric linkage analysis. American journal of medical genetics 81(4): 302-307, 1998

549. SCOTTISH SCHIZOPHRENIA RESEARCH GROUP: The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. *The British journal of psychiatry* 161: 496-500, 1992
550. SHAW SH, Kelly M, Smith AB, Shields G, Hopkins PJ, Loftus J, Laval SH, Vita A, DeHert M, Cardon LR et al.: A genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *American journal of medical genetics* 81(5): 364-376, 1998
551. SHIMAZONO Y: Prognosis of the functional psychoses. In: Mitsuda H, Fukuda T (eds): *Biological mechanisms of schizophrenic and schizophrenia-like psychoses*. Igaku Shoin, Tokyo: 126-128, 1974
552. SECHEHAYE MA: *Eine Psychotherapie der Schizophrenen*. Klett-Cotta, Stuttgart 1986
553. SHAFFER D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S: A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of general psychiatry* 40(11): 1228-1231, 1983
554. SHAPIRO R, Shader R: Selective review of results of previous follow-up studies of schizophrenia and other psychoses. In: World Health organization. *Schizophrenia: An International Follow-up Study*.: John Wiley & Sons, New York: 11-44, 1979
555. SHELTON RC, Weinberger DR: X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: A review and synthesis. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds): *The neurology of schizophrenia*. Elsevier, New York: 207-250, 1986
556. SHEPPARD G, Gruzelier J, Manchanda R, Hirsch SR et al: O-Positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet* 24/31: 1448-1452, 1983
557. SIEFEN G, Remschmidt H: Behandlung mit Clozapin bei schizophrenen Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 14(3): 245-257, 1986
558. SIEVER LJ, Coursey RD: Biological markers for schizophrenia and the biological high risk approach. *The Journal of nervous and mental disease* 173(1): 4-16, 1985
559. SIMPSON GM, Wilson WH: Strategies for treating non-responding schizophrenics. In: Schulz SC, Tamminga CA, (eds): *Schizophrenia scientific progress*. Oxford University Press, New York: 351-7, 1989
560. SNEZHNEVSKIY AV: Mesto kliniki v issledovanii prirodi shizophrenii (The role of clinical investigation in the study of the nature of schizophrenia). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 75: 1340-1347, 1975
561. SOBIN C, Blundell ML, Conry A, Weiller F, Gavigan C, Haiman C, Karayiorgou M: Early non-psychotic deviant behaviour in schizophrenia: A possible endophenotypic marker for genetic studies. *Psychiatry research* 101(2): 101-13, 2001

562. SPIEL W: Die endogenen Psychosen des Kindes- und Jugendalters. Karger, Basel 1961
563. SPRANGER E: Psychologie des Jugendalters. Quelle & Meyer, Leipzig 1925
564. SSUCHAREWA G: Über den Verlauf der Schizophrenien im Kindesalter. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 142: 309, 1932
565. STEINHAUSEN HC: Psychiatrische und psychologische Gesichtspunkte bei chronischen Krankheiten und Behinderungen. In: Remschmidt H (Hrsg.): Kinder- und Jugendpsychiatrie. Thieme, Stuttgart 1979
566. STEINHAUSEN HC: Die Beurteilung des Schweregrades kinderpsychiatrischer Störungen. In: Remschmidt H (Hrsg.): Psychotherapie mit Kindern, Jugendlichen und Familien, Bd. 1. Enke, Stuttgart : 205, 1984
567. STEINHAUSEN HC: Eine Skala zur Beurteilung psychisch gestörter Kinder und Jugendlicher. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 13(3): 230-240, 1985
568. STEPHENS JH: Long-term course and prognosis in schizophrenia. Seminars in psychiatry 2(4): 464-485, 1970
569. STERNBERG E: Verlaufsgesetzmäßigkeiten der Schizophrenie im Licht von Langzeituntersuchungen bis ins Senium. In: Huber G (ed): Schizophrenie. Stand und Entwicklungstendenzen der Forschung. Schattauer, Stuttgart: 251-262, 1981
570. STEVENS JR: Neuropathology of schizophrenia. Archives of general psychiatry 39(10): 1131-1139, 1982
571. STIERLIN H: Von der Psychoanalyse zur Familientherapie. Klett, Stuttgart 1975
572. STRAUB RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS: Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-q31 in Irish families. Molecular psychiatry 2(2): 148-155, 1997
573. STRAUB RE, McLean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV, Harris Kerr C, Webb BT, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS: A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. American journal of medical genetics 81(4): 296-301, 1998
574. STRAUB RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Webb BT, Zhang J, Walsh D et al: A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: Evidence for genetic heterogeneity. Nature genetics 11(3): 287-293, 1995
575. STRAUSS JS, Carpenter WT: The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. Archives of general psychiatry 27(6): 739-746, 1972

576. STRAUSS JS, Carpenter WT: The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: A report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 31(1): 37-42, 1974
577. STRAUSS JS, Carpenter WT Jr: Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five year outcome and its predictors. *Archives of general psychiatry* 34(2): 159-163, 1977
578. STRAUSS JS, Hafez M, Lieberman P, Harding CM: The course of psychiatric disorders. III. Longitudinal principles. *The American journal of psychiatry* 142(3): 289-296, 1985
579. STRÖMGREN E: Recent studies of prognosis and outcome in the mental disorders: In: Hoch L, Zubin J (eds): *Comparative Epidemiology of the Mental Disorders*. Grune & Stratton, New York: 120-131, 1961
580. STULICH L, Peter K, Sauer H: Geschlechtsunterschiede bei ersterkrankten Schizophrenen. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 14, 1996
581. STUTTE H: Kinder- und Jugendpsychiatrie. In: Gruhle HW, Jung R, Mayer-Gross W, Müller M (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. II. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, 1960
582. STUTTE H: Zur Psychopathologie hemispärektomierter Kinder. *Jahrbuch der Jugendpsychiatrie* 4: 85, 1965
583. STUTTE H: Psychosen des Kindesalters. In: Opitz H, Schmid F (Hrsg.): *Handbuch der Kinderheilkunde*. Bd. VIII/1. Springer, Berlin: 908-938, 1969
584. STUTTE M: Historische Aspekte zum Psychosebegriff in der kinderpsychiatrischen Nosographie zur Kinderpsychiatrie 3: 1, 1975
585. SUBOTNIK KL, Nuechterlein KH: Prodromal signs and symptoms of schizophrenic relapse. *Journal of abnormal psychology* 97(4): 405-412, 1988
586. SULESTROWSKA H: Observations on 120 cases of schizophrenia at the age of puberty. *Psychiatria Polska* 2(2): 143-148, 1968
587. SULLIVAN HS: Socio-psychiatric research: Its complications for the schizophrenia problem and for mental hygiene. *The American journal of psychiatry* 10: 977-991, 1931
588. SULLIVAN HS: *Schizophrenia as a human process*. Norton, New York 1962
589. SÜLLWOLD L: Die frühen Symptome der Schizophrenie unter lernpsychologischem Aspekt. In: Huber G (Hrsg.): *Ätiologie der Schizophrenien. Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Schattauer, Stuttgart New York: 37-52, 1971

590. SÜLLWOLD L: Symptome schizophrener Erkrankung. Uncharakteristische Basisstörungen. Springer, Berlin 1977
591. SÜLLWOLD L: Schizophrenie. Kohlhammer, Stuttgart 1983
592. SÜLLWOLD L, Huber G: Schizophrene Basisstörungen. Springer, Berlin 1986
593. SUMMERFELT AT, Alphs LD, Wagmann AM, Funderburk FR, Hierholzer RM, Strauss ME: Reduction of perseverative errors in patients with schizophrenia using monetary feedback. *Journal of abnormal psychology* 100(4): 613-616, 1991
594. SURGULADZE SM: Asatiani Research Institute of Psychiatry, Asatiani St.10, Tbilisi 380077, Georgien: Determinanten im schizophrenen Langzeitverlauf: Transkulturelle Aspekte. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 163, 1996
595. SUSLOW T, Arolt V: Disorders of early information processing and vigilance as vulnerability markers of schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 64(3): 90-104, 1996
596. SUSSER ES, Lin SP: Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of general psychiatry* 49/12: 983-988, 1992
597. SZYMANSKI SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ et al.: Course of treatment Response in first-episode and chronic schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 153(4): 519-25, 1996
598. TAMMINGA CA, Buchanan RW, Gold JM: The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *International clinical psychopharmacology* 13 Suppl 3: 21-6, 1998
599. TEPPER E: Katamnese einer vollständigen klinischen Inanspruchnahmepopulation (1983-1988) schizophren erkrankter Kinder und Jugendlicher. Görich & Weiershäuser GmbH, Medizinische Dissertation, Marburg 1998
600. THIEMANN S, Csernansky JG, Berger PA: Rating scales in research. The case of negative symptoms. *Psychiatry research* 20(1): 47-55, 1987
601. THOME J, Durani N, Harsanyi A, Foley P, Palomo A, Rösler M, Cruz-Sanchez FF, Beckmann H, Riederer P: Nullmutation des CNTF-Gens und schizophrene Psychosen. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 57, 1996
602. THOMSEN PH: Schizophrenia with childhood and adolescent onset – a nationwide register-based study. *Acta psychiatrica Scandinavica* 94(3): 187-193, 1996
603. TIENARI P: Interaction between genetic vulnerability and family environment: The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 84(5): 460-465, 1991

604. TOMPKINS L, Goldmann RS, Axelrod BN: Modificability of neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 14 : 57, 1991
605. TORREY EF: Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophrenia bulletin* 18(2): 159-170, 1992
606. TSUANG MT, Winokur G: The Iowa 500: fieldwork in a 35 year follow-up of depression, mania and schizophrenia. *Canadian Psychiatric Association Journal* 20: 359-365, 1975
607. TSUANG MT, Woolson R, Fleming JA: Long-term outcome of major psychoses. *Archives of general psychiatry* 36(12): 1295-1301, 1979
608. TYRKA AR, Cannon TD, Haslam N, Mednick SA, Schulsinger F, Schulsinger H, Parnas J: The latent structure of schizotypy: I. Premorbid indicators of a taxon of individuals at risk for schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of abnormal psychology* 104(1): 173-183, 1995
609. USCHAKOV GK: Clinique de la schizophrénie. *Psychiatria Infantica* 8: 1, 1965
610. VAILLANT GE, Funkenstein DH: Long-term follow-up (10-15 years) of schizophrenic patients with Funkenstein (adrenalin-mecholyl) tests. In: Hock P, Zubin J (eds): *Psychopathology of schizophrenia*. Grune and Stratton, New York: 244-251, 1966
611. VAN HORN JD, McManus JC: Ventricular enlargement in schizophrenia: A meta-analysis of studies of the ventricular brain ration (VBR). *The British journal of psychiatry* 160: 687-697, 1992
612. VAUGHN CE, Leff JP: The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *The British journal of psychiatry* 129: 125-137, 1976
613. VOGEL R, Bell V, Blumenthal S et al.: Work and psychiatric illness: The significance of the posthospitalization occupational environment for the course of psychiatric illness. *European archives of psychiatry and neurological sciences* 238(4): 213-219, 1989
614. VOLKOW ND, Brodie JD, Wolf AP, Angrist B, Russell J, Cancro R: Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration. *Journal of neurology, and psychiatry* 49(10): 1199-1202, 1986
615. VRONO MS: Schizophrenija v djetstvom i pubjertatnom Vozrastje Schizophrénie im Kindes- und Jugendalter. (Besonderheiten der Klinik und des Verlaufs). In: *Rukovodstvo po Psihatrii (Handbuch für Psychiatrie) Band I. Moskau Medizina: 355-372, 1983*

616. WAGSTAFF AJ, Bryson HM: Clozapine –a review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. *CNS drugs* 4: 370-400, 1995
617. WAHLBERG KE, Wynne LC, Oja H et al.: Gene-environment interaction in vulnerability to schizophrenia: Findings from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 154(3): 355-362, 1997
618. WALKER EF, Savoie T, Davis D: Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 20(3): 441-451, 1994
619. WALKER EF, Grimes K, Davis D, Smith A: Childhood precursors of schizophrenia: Facial expression of emotion. *The American journal of psychiatry*, 150 (11): 1654-60, 1993
620. WANG S, Sun CE, Walczak CA, Ziegle JS, Kipps BR, Goldin LR, Diehl SR: Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nature genetics* 10(1): 41-46, 1995
621. WARREN W: A study of adolescent psychiatric inpatients and the outcome six or more years later. II. The follow-up study. *Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines* 6: 141-160, 1965
622. WATT DC, Katz K, Shepherd M: The natural history of schizophrenia: A 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychological medicine* 13(3): 663-670, 1983
623. WEINBERGER DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 44(7): 660-669, 1987
624. WEINBERGER DR: Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In Hirsch SR, Weinberger DR (eds): *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford: 293-323, 1995
625. WEINBERGER DR, Lipska BK: Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs and schizophrenia: A search for common grounds. *Schizophrenia research* 16(2): 87-110, 1995
626. WEINBERGER DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 43(2): 114-124, 1986
627. WEINER IB: *Child and adolescent psychopathology*. Wiley, New York 1982
628. WEITBRECHT HJ: Was heißt multikonditionale Betrachtungsweise bei den Schizophrenien? In: Huber G (Hrsg.): *Ätiologie der Schizophrenien. Bestandsaufnahmen und Zukunftsperspektiven*. Schattauer: 181-98, 1971

629. WERRY JS, McClellan JM, Chard L: Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. .American academy of child and adolescent psychiatry 30 (3): 457-465, 1991
630. WHO (World Health Organization): Report of the International Pilot Study of Schizophrenia, vol 1. WHO, Geneva 1973
631. WHO (World Health Organization): ICD 9 - International Classification of Diseases, 9th revision. Geneva, 1975, deutsch: ICD-9: Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. Deutsche Ausgabe der ICD (=International Classification of Diseases), 9. Revision, Kapitel V. Springer, 1979
632. WHO (World Health Organization): Schizophrenia. An international follow-up study. Wiley, Chichester 1979
633. WHO (World Health Organization): International Classification of impairments, disabilities and handicaps. Geneva, 1980
634. WHO (World Health Organization): Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/ DAS). Geneva: 1-88, 1988
635. WHO (World Health Organization): Tenth revision of the international classification of diseases (ICD-10), Chapter V (F): Mental and behavioural disorders (including disorders of psychological development). Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva (1991); (dtsh: Dilling H, Mombour W, Schmidt MH: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation. Huber, Bern 1991
636. WHO (World Health Organization): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva 1992
637. WHO (World Health Organization): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. WHO, Geneva 1993
638. WIDEN L, Bergstrom M, Blomqvist G: Glucose metabolism in patients with schizophrenia: Positron computed tomography measurements with 11-C glucose. Journal of cerebral blood flow and metabolism 1 Suppl 1: 455-456, 1981
639. WIECK C: Schizophrenie im Kindesalter. Hirzel, Leipzig 1965, in: Nissen G. (Hrsg.): Endogene Psychosyndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter: 68, Huber Bern Göttingen Toronto: 31, 1992
640. WIEDEMANN G, Hahlweg K, Hank G, Feinstein E, Müller U, Dose M: Deliverability of psychoeducational family management for schizophrenia. Schizophrenia bulletin 20(3): 547-556, 1994
641. WIESEL FA, Blomqvist G, Greitz T et al: Regional brain glucose metabolism in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. Journal of cerebral blood flow and metabolism 5, Suppl 1: 181-182, 1985

642. WILDENAUER DB, Hallmayer J, Schwab SG, Albus M, Eckstein GN, Zill P, Hönig S, Strauss M, Borrmann M, Lichtermann D et al.: Searching for susceptibility genes in schizophrenia by affected sib pair analysis: Evidence for loci in 22q, 5q, 6p. *American journal of human genetics* 57: 176, 1995
643. WILDENAUER DB, Hallmayer J, Schwab SG, Albus M, Eckstein GN, Zill P, Hönig S, Strauss M, Borrmann M, Lichtermann D et al.: Searching for susceptibility genes in schizophrenia by genetic linkage analysis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol LXI. Cold Spring Harbor: 845-850, 1996
644. WILLIS Th: *De anima drutorum*. Oxford 1672, in: Nissen G (Hrsg.): *Endogene Psychosynndrome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter*: 23, Huber, Bern Göttingen Toronto 1992
645. WING JK: A simple and reliable subclassification of chronic schizophrenia. *The journal of mental science (The British journal of psychiatry)* 107: 862-875, 1961
646. WING JK (Hrsg.): *Schizophrenia. Towards a new synthesis*. Academic Press, London 1978
647. WING JK, Brown GW: *Institutionalism and schizophrenia*. Cambridge University Press, London 1970
648. WING JK, Bennett DH, Denham H: *Industrial rehabilitation of long-stay schizophrenia patients*. Medical research, Concil Memo 42. HMSO, London 1964
649. WOGGON B, Baumann U: Voraussagbarkeit des Therapieerfolgs bei der Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika. *Arzneimittelforschung* 32: 868-869, 1982
650. WOLKIN A, Jaeger J, Brodie JD et al.: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *The American journal of psychiatry* 142(5): 564-571, 1985
651. WOOLF CM: Does the genotype for schizophrenia often remain unexpressed because of canalization and stochastic events during development? *Psychological medicine* 27(3): 659-668, 1997
652. WÖLWER W, Gaebel W: Augenbewegungen als Indikator kognitiver Dysfunktionen bei schizophrenen Erkrankungen. *Nervenarzt* 67 Suppl 1: 44, 1996
653. WYNNE LC, Ryckoff IM, Day J, Hirsch SJ: Pseudomutuality in the family relations of schizophrenics. *Psychiatry* 21: 205-220, 1957, deutsch in: *Schizophrenie und Familie: Pseudo-Gemeinschaft in den Beziehungen von Schizophrenen*: 74-80, Suhrkamp 1969
654. ZEH W: Endogene Psychosen und abnorme seelische Zustände im Jugendalter. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete*. 27(2): 54-72, 1959

- 655. ZELLER A: 2. Bericht über die Heilanstalt Winnenthal vom 1.3.1837 – 29.2.1840. Med Korr Bl Württemb Medizinvereins, Bd 10, Nr 17. Stuttgart 1840
- 656. ZIPURSKY RB, Marsh L, Lim KO et al.: Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. Biological psychiatry 35(8): 501-516, 1994
- 657. ZUBIN J, Spring BJ: Vulnerability - a new view of schizophrenia. Journal of abnormal psychology 86(2): 103-126, 1977

Anhang 1: ad 1.1:

Psychotische Syndrome in Kindheit und Adoleszenz und ihr Verhältnis zur Schizophrenie (nach REMSCHMIDT 1988)

Clinical syndrome		Relation to schizophrenia
<i>Group I</i> (Anthony 1958, 1962)	Early manifestation until 3 rd	No relation to schizophrenia
- Autism Kanner (Kanner 1943)	year of life and chronic course	
- Pseudodeficient psychosis (Bender 1947, 1959)		
- „No-onset-type“ (Despert 1938)		
- Early infantile catatonia (Leonhard 1986)	Manifestation before 3 rd year of life possible	Relation to schizophrenia likely
<i>Group II</i> (Anthony 1958, 1962)	Manifestation between 3 rd and 5 th year of life with acute course and regressive behaviour	Relation to schizophrenia questionable
- Dementia infantilis (Heller 1908)		
- Dementia preacocissima (de Sanctis 1908)		
- Pseudoneurotic schizophrenia (Bender 1947, 1959)		
- „Acute-onset-type“ (Despert 1938)		
- Symbiotic psychosis (Mahler et al. 1949; Mahler 1952)		
- Asperger syndrome (1944, 1968)		
- Early infantile catatonia (Leonhard 1986)	Most frequent manifestation within the first 6 years of life	Relation to schizophrenia likely
<i>Group III</i> (Anthony 1958, 1962)	Late-onset psychoses (late childhood and prepuberty) with fluctuating, subacute course	With a relation to schizophrenia of adolescence and also adulthood (Anthony 1958, 1962; Eisenberg 1957; Rimland 1964; Rutter 1967)
Psychoses (late-onset-psychoses) (Kolvin et al. 1971)		
- Pseudopsychopathic schizophrenia (Bender 1959)		
- Prepuberal schizophrenia (Stutte 1969; Eggers 1973)	Manifestation in prepuberty	Clear relation to schizophrenia
Adolescent schizophrenia	Manifestation during puberty and adolescent age	Clear relation to schizophrenia

Tab. A1: Psychotische Syndrome in Kindheit und Adoleszenz und ihr Verhältnis zur Schizophrenie

Anhang 2: ad 1.1: Klassifikationskriterien (nach REMSCHMIDT 1988)

General criteria for the classification of psychotic disorders in childhood and adolescence

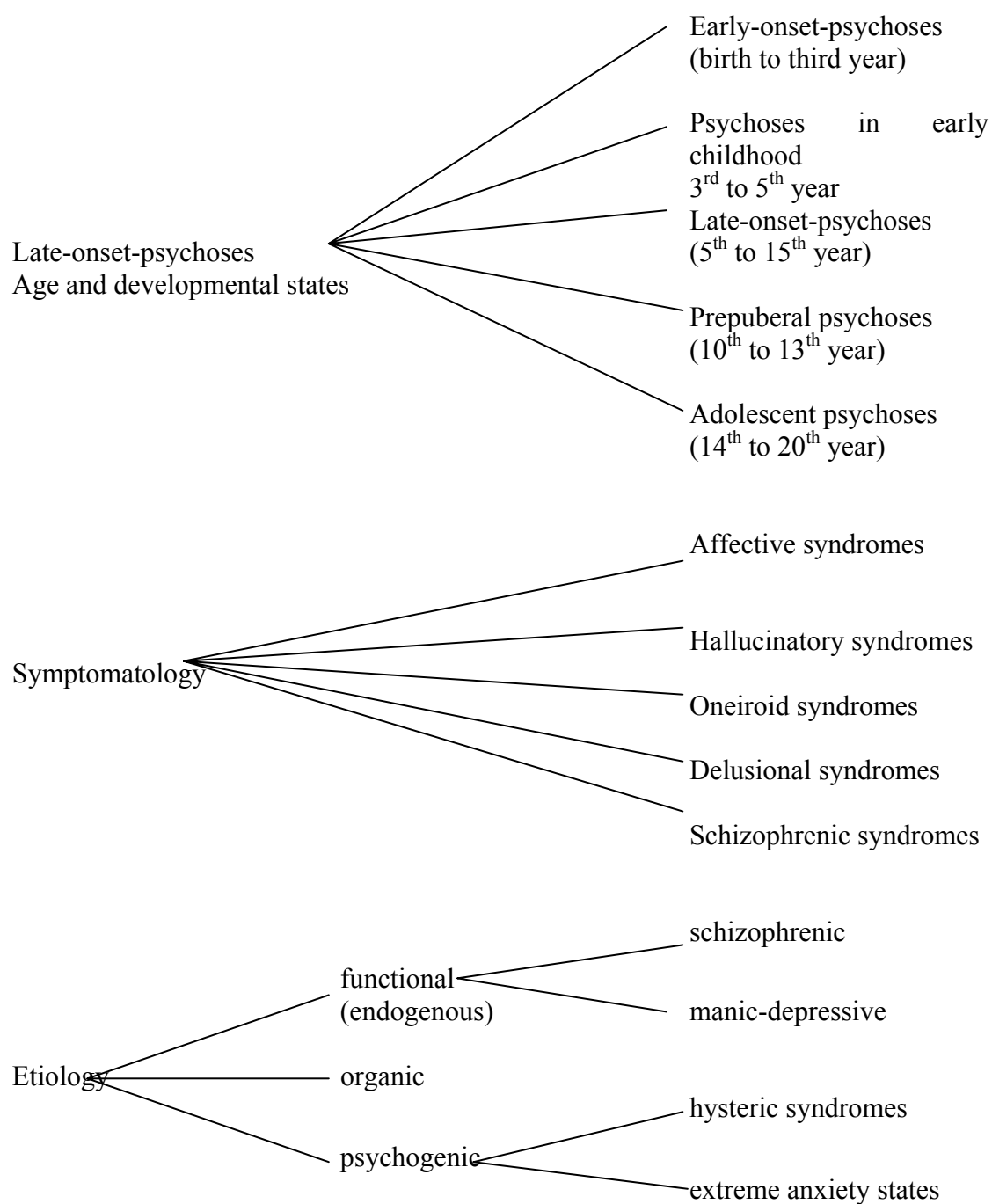


Abb. A1: Klassifikationskriterien (nach REMSCHMIDT 1988)

Anhang 3: ad 2.2.2: Klassifikation nach BLEULER:

BLEULER unterschied - letztlich als verschiedene Äußerungen der Spaltung der Gesamtpersönlichkeit - zwischen sogenannten Grundsymptomen (Kategorien I – III) und akzessorischen Symptomen (Kategorie IV).

I. Grundsymptome, die "in fortgeschrittenen Fällen" immer beobachtet werden

1. Denkstörung
2. Zerfahrenheit
3. Verdichtung
4. Verschiebung
5. Ideenflucht
6. Assoziative Auflockerung
7. Ablenkbarkeit
8. Gedankensperrungen
9. Gedankenentzug
10. Gedankendrängen
11. Symboldenken

II. Störungen der Affektivität, Verlust der affektiven Modulationsfähigkeit, affektive Stumpfheit und Reizbarkeit, "affektive Verblödung"

1. Parathymie,
2. Paramimie
3. Ambivalenz
4. Ambitendenz
5. Autismus
6. Verlust der Einheitlichkeit der Affektäußerungen

III. Störung des subjektiven Erlebens, des eigenen Ichs (Depersonalisation)

1. Transitivitysmus
2. Appersonierung
3. Entfremdung
4. Derealisation
5. Fremdbestimmung des Willens

IV. Akzessorische Symptome, die das Grundbild dauernd oder passager verkomplizieren, produktiv psychotische Phänomene

1. Halluzinationen (Coenästhesien, akustische Halluzinationen, optische Halluzinationen, olfaktorische, gustatorische, taktile Halluzinationen)
2. Wahnideen
3. Katatone Symptome
- 3.1 Katalepsie
- 3.2 Stupor
- 3.3 Hyperkinese
- 3.4 Stereotypien
- 3.5 Verbigerationen
- 3.6 Manieren
- 3.7 Negativismus (Befehls-, innerer intellektueller Negativismus)
- 3.8 Befehlsautomatie
- 3.9 Echopraxie
- 3.10 Automatismen (einschließlich Zwangsphänomenen)

Anhang 4: ad 2.2.3: Klassifikation nach SCHNEIDER

Nach SCHNEIDER (1957) stützt sich die Diagnose auf sog. "abnorme Erlebnisweisen" und den "abnormen Ausdruck i.w.S."

Die "**abnormen Erlebnisweisen**" werden in Symptome ersten und zweiten Ranges unterteilt. Die hierarchische Gliederung jedoch sagt nichts aus über eventuelle nosologische Einheiten oder ätiologische Einteilungsprinzipien, sondern über die diagnostische Wertigkeit.

Abnorme Erlebnisweisen	Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
Akustische Halluzinationen	Dialogische Stimmen Kommentierende Stimmen Gedankenlautwerden	Sonstige akustische Halluzinationen
Leibhalluzinationen	Leibliche Beeinflussungserlebnisse	Zoenästhesien i.e.S.
Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten	--	Optische Halluzinationen Olfaktorische Halluzinationen Gustatorische Halluzinationen
Schizophrene Ich-Störungen	Gedankeneingebung Gedankenentzug Gedankenausbreitung Willensbeeinflussung	--
Wahn	Wahrnehmung	Einfache Eigenbeziehung Wahneinfall

Tab. A2: Symptome 1. und 2. Ranges der Schizophrenie nach K. SCHNEIDER (nach HUBER 1974; 1994)

Anmerkung: HUBER zählt auch imperative Stimmen zu den Symptomen 1. Ranges.

Ausdruckssymptome im weiteren Sinne:

1. Formale Denkstörungen
2. Katatone Symptome
3. Schizophrene Affekt- und Kontaktstörungen

Ausdrucksstörungen im engeren Sinne:

1. Psychomotorik
2. Mimik
3. Sprachlicher Ausdruck

Anhang 5: ad 2.2.5

Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen

BSABS – Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (GROSS et al. 1987)

A Dynamische Defizienzen mit direkten Minussymptomen

- A.1 Erhöhte Erschöpfbarkeit
- A.1.1 Erschöpfbarkeit, Ermüdbarkeit, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Leistungsunfähigkeit (ohne IMS)
- A.1.2 Erschöpfbarkeit und Ermüdbarkeit (mit IMS)
- A.2 Erhöhtes Schlafbedürfnis
- A.3 Minderung an Spannkraft, Energie; Ausdauer, „Geduld“
- A.3.1 Minderung an Spannkraft und Energie
- A.3.2 Minderung an Ausdauer und „Geduld“
- A.4 Minderung an Antrieb, Aktivität, Schwung, Elan, Initiative
- A.5 Mangelnde Entscheidungsfähigkeit, Entschlußschwäche, Unschlüssigkeit
- A.6 Affektive Veränderungen
- A.6.1 Veränderungen von Grundstimmung und emotionaler Resonanzfähigkeit
- A.6.2 Unfähigkeit zur Diskriminierung verschiedener Gefühlsqualitäten
- A.6.3 Abschwächung bejahender Fremdwert- und Sympathiegefühle
- A.6.4 Minderung des Kontaktbedürfnisses
- A.6.5 Phasenhafte depressive Verstimmungen
- A.7 Störung der Kontaktfähigkeit und des In-Erscheinung-Tretens
- A.7.1 Minderung der Kontaktfähigkeit bei vorhandenem Kontaktwunsch
- A.7.2 Störung des In-Erscheinung-Tretens

- A.8 Minderung der Psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber bestimmten Stressoren
- A.8.1 Minderung der Psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber ungewöhnlichen, unerwarteten, besonderen, neuen Anforderungen
- A.8.2 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber bestimmten alltäglichen, primär affektiv neutralen sozialen Situationen
- A.8.3 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber Arbeit unter Zeitdruck oder gegenüber rasch wechselnden unterschiedlichen Anforderungen
- A.8.4 Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten

B Dynamische Defizienzen mit indirekten Minussymptomen

- B.1 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber bestimmten Stressoren
- B.1.1 Minderung der Psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber körperlicher und/oder psychischer arbeitsmäßiger Beanspruchung
- B.1.2 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber ungewöhnlichen, unerwarteten, besonderen, neuen Anforderungen
- B.1.3 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber bestimmten alltäglichen, primär affektiv neutralen sozialen Situationen
- B.1.4 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber Arbeit unter Zeitdruck oder gegenüber rasch wechselnden unterschiedlichen Anforderungen
- B.1.5 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegen über Witterungseinflüssen
- B.1.6 Minderung der psychischen Belastungsfähigkeit gegenüber emotional affizierenden Ereignissen mit IMS obligat und gewöhnlich ausschließlich in Form von Coenästhesien

- B.2 Erhöhte Beeindruckbarkeit; erhöhte Erregbarkeit
- B.2.1 Erhöhte Beeindruckbarkeit durch alltägliche Ereignisse
- B.2.2 Erhöhte Beeindruckbarkeit durch Verhaltensweisen anderer, die den Patienten persönlich betreffen
- B.2.3 Erhöhte Beeindruckbarkeit durch "fremdes Leid"
- B.2.4 Erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit

- B.3 Erhöhte Reflexivität; Zwang, Phobie, autopsychische Depersonalisation
- B.3.1 Erhöhte Reflexivität: Verlust an Naivität, Unbekümmertheit, Unbefangenheit
- B.3.2 Zwangssphänomene
- B.3.3 Phobien
- B.3.4 Autopsychische Depersonalisation

C Kognitive Denk-, Wahrnehmungs- und Handlungs- (Bewegungs-) Störungen

- C.1 Kognitive Denkstörungen
- C.1.1 Gedankeninterferenz
- C.1.2 Zwangähnliches Perseverieren bestimmter Bewußtseinsinhalte
- C.1.3 Gedankendrängen, Gedankenjagen
- C.1.4 Blockierung des jeweiligen Gedankenganges
- C.1.5 Störung der Konzentrationsfähigkeit
- C.1.6 Störung der rezeptiven Sprache
- C.1.7 Störung der expressiven Sprache
- C.1.8 Störungen des unmittelbaren Behaltens (des Ultrakurzzeitgedächtnisses) einschließlich der durch die Störung des UKZ bedingten Störung der Rechenfähigkeit
- C.1.9 Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
- C.1.10 Besonders strukturierte Störungen des Langzeitgedächtnisses
- C.1.11 Nicht rubrizierbare Gedächtnisstörungen
- C.1.12 Verlangsamung und Erschwerung der Denkvorgänge
- C.1.13 Störung der Denkinitiative und gedanklichen Intentionalität
- C.1.14 Störung der Revisualisation
- C.1.15 Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen bzw. von Phantasie- und Erinnerungsvorstellungen
- C.1.16 Störung der Symbolerfassung (Konkretismus)
- C.1.17 "Subjekt-Zentrismus" – Eigenbeziehungstendenz

- C.2 Kognitive Wahrnehmungsstörungen
 - C.2.1 Verschwommen- und Trübsehen. Passagere Blindheit. Partielles Sehen
 - C.2.2 Lichtüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten visuellen Reizen. Photopsien
 - C.2.3 Andere optische Wahrnehmungsstörungen
 - C.2.4 Geräuschüberempfindlichkeit. Akoasmen
 - C.2.5 Veränderungen von Gehörswahrnehmungen
 - C.2.6 Wahrnehmungsveränderungen auf olfaktorischem, gustatorischem oder sensiblem (taktilem) Gebiet
 - C.2.7 Störung der Erfassung der Bedeutung von Wahrnehmungen
 - C.2.8 Sensorische Überwachheit
 - C.2.9 Fesselung (Bannung) durch Wahrnehmungsdetails
 - C.2.10 Störungen der Kontinuität der Wahrnehmung der eigenen Handlungen
 - C.2.11 Derealisation
- C.3 Kognitive Handlungs- (Bewegungs-) Störungen
 - C.3.1 Motorische Interferenz. Automatosesyndrom
 - C.3.2 Motorische Blockierung. Bannungszustände
 - C.3.3 Verlust automatisierter Fertigkeiten (Automatismenverlust)
 - C.3.4 Psychomotorische Verlangsamung, Störung der psychomotorischen Organisation der Sprache
 - C.3.5 Selbst wahrgenommene Bewegungsstörungen im Sinne extrapyramidal aussehender und ticartiger Hyperkinesen

D Coenästhesien

- D.1 Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen
 - D.1.1 Entfremdungserlebnisse am eigenen Körpersomatopsychische Depersonalisation
- D.2 Sensationen motorischer Schwäche („Lähmungssensationen“)
- D.3 Mehr umschriebene Schmerzempfindungen
- D.4 Wandersensationen
- D.5 Elektrisierungssensationen
- D.6 Thermische Sensationen (Hitze- und Kälteempfindungen)
- D.7 Bewegungs-, Zug- und Druckempfindungen im Körperinneren oder an der Körperoberfläche.
- D.8 Sensationen abnormer Schwere, Leichtigkeit und Leere, Fall- und Sink-, Levitations- und Elevationsphänomene.
- D.9 Sensationen der Verkleinerung, Schrumpfung und Einschnürung, der Vergrößerung und Ausdehnung
- D.10 Kinästhetische Sensationen
- D.11 Sogenannte vestibuläre Sensationen. Qualitativ eigenartige Raumsinn- und Gleichgewichtsstörungen
- D.12 Sensorisch und sensibel ausgelöste Dysästhesien
- D.13 Nicht rubrizierbare Coenästhesien
- D.14 Dysästhetische Krisen
- D.15 Paroxysmale (nicht ausgelöste, endogene) Angstzustände ohne Coenästhesien

E Zentral-vegetative Störungen incl. Schlafstörungen und Intoleranz gegen bestimmte Substanzen

- E.1 Zentral-vegetative Störungen
 - E.1.1 Paroxysmen von Tachykardie oder Bradykardie
 - E.1.2 Vasomotorische Störungen. Störungen der Thermoregulation
 - E.1.3 Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen; Aufstoßen
 - E.1.4 Appetitlosigkeit. Heißhunger (Bulimie). Appetenzwandel. Veränderungen des Durstgefühls. Suchtähnlicher Nikotin- oder Alkoholabusus. Obstipation und Diarrhoe
 - E.1.5 Veränderungen von Libido und Potenz. Menstruationsstörungen
 - E.1.6 Störungen der Speichel-, Schweiß- und/oder Talgdrüsensekretion
 - E.1.7 Polyurie, Nykturie, Oligurie. Urininkontinenz/-retention. Harn- und Stuhlzwang
 - E.1.8 Tachypnoe (Polypnoe, Dyspnoe)

- E.2 Schlafstörungen
 - E.2.1 Einschlafstörungen
 - E.2.2 Durchschlafstörungen
 - E.2.3 Durchschlafstörungen im Sinne von Früherwachen
 - E.2.4 Kombinierte Einschlaf- und Durchschlafstörungen
 - E.2.5 Schlafinversion. Abnorm tiefer und langer Schlaf
- E.3 Intoleranz gegen Alkohol, Coffein, Nikotin und andere Substanzen
 - E.3.1 Intoleranz gegen Alkohol
 - E.3.2 Intoleranz gegen Coffein (Kaffee, Tee)
 - E.3.3 Intoleranz gegen Nikotin
 - E.3.4 Intoleranz gegen bestimmte Speisen und Getränke oder bestimmte andere Substanzen
- F Bewältigungsversuche** (Zusatzkategorie)
 - F.1 Vermeidungsverhalten
 - F.2 Bestreben, die selbst wahrgenommenen Basissymptome durch bestimmte Verhaltensweisen zu kompensieren
 - F.3 Gewöhnung und/oder Anpassung an die Erkrankung
 - F.4 Bemühungen, die Basissymptome durch willensmäßige Anstrengung zu kompensieren
 - F.5 Versuch, bestimmte Funktionen oder Verhaltensweisen zu trainieren
 - F.6 "Selbstbehandlung" mit **Alkohol**, Medikamenten u.ä. (zur Bekämpfung von Beschwerden)

Anhang 6: ad 2.2.6

Klassifikation nach LEONHARD – Unterteilung der beiden Hauptgruppen

1. Unsystematische Schizophrenien

- 1.1. Affektvolle Paraphrenie
(Symptome: Beziehungssyndrom, Angst, Ekstase, krankhafte Ideenbildung, Halluzinationen, Beeinflussungsideen, wesentliches Diagnosekriterium: affektive Schwankungen bei grundsätzlicher Aufrechterhaltung des affektiven Verhaltens; Verlauf: remittierend oder schleichend)
- 1.2. Kataphasie
(erregte und gehemmte Form; schwere Denk- und Sprachstörung; Verlauf: schleichend progressiv oder remittierend)
- 1.3. Periodische Katatonie
(hyperkinetische und akinetische Form; Haltungsstereotypien, impulsive Handlungen, Aggressivität, negativistisches Verhalten, Grimassieren; gute Prognose, regelmäßige Remissionen)

2. Systematische Schizophrenien

Hier unterscheidet LEONHARD nochmals eine einfach-systematische von einer kombiniert-systematischen Form. Er betont, dass jede Form nicht etwa durch unterschiedliche Verbindungen gleichartiger Symptome entstanden sei. Vielmehr sei die große Vielfalt bei jeder Form jeweils von eigener Art, d.h. spezifisch. Feste Symptome und Syndrome seien darauf zurückzuführen, dass in sich geschlossene Systeme des Gehirns von der Krankheit ergriffen werden. Während bei den einfach-systematischen Schizophrenien die Syndrome in ihrer reinen, d.h. ursprünglichen Form erkennbar seien, komme es bei der kombiniert-systematischen Form zur Kombination einzelner Symptomkomplexe.

- 2.1. Einfache- systematische Schizophrenie:
 - 2.1.1. Katatone Form
 - 2.1.1.a) Parakinetische Katatonie
(Hyperkinese, eckige, ruckartige Bewegungsabläufe, entstellte reaktiv- und verzerrte Expressivbewegungen, abgehackter Sprachfluß, kurze, agrammatische Sätze)
 - 2.1.1.b) Manierierte Katatonie
(Verarmung der Willkürmotorik, starre Haltung und Mimik, Manieren, Stereotypien)
 - 2.1.1.c) Proskinetische Katatonie
(Verbigerationen, Nesteln, Anstoßautomatie, abgeflachter Affekt, Aggressivität, Ambitendenz)

- 2.1.1.d) Negativistische Katatonie
(Widerstreben gegen sämtliche Aufforderungen, Unterlassungen, negativistische Erregung, Gewalttätigkeiten, Erlöschen jeder höheren Aktivität und Affektivität, Verarmung der Willkürmotorik, Anstoßautomatie, keine schwerwiegenden Denkstörungen)
- 2.1.1.e) Sprechbereite Katatonie
(Vorbeireden, Perseveration, Neologismen, Agramatismus, Initiativverlust, abgeflachter Affekt, nichtssagende Mimik)
- 2.1.1.f) Sprachträge Katatonie
(fehlende Antwortbereitschaft, flüsternde oder erregt laute Selbstgespräche, wilde Gestikulationen, phantastische Konfabulationen, Abgelenktheit durch Halluzinationen, Initiativverlust, Affekt nur noch in Halluzinationen erkennbar, Inkohärenz)
- 2.1.2. Hebephrene Form
(Affektiver Abbau, depressive und euphorische Verstimmungen, Erregungen mit Aggressivität)
- 2.1.2.a) Läppische Hebephrenie
(unmotiviertes Lachen bzw. Lächeln auf Reaktionen äußerer Anregung als wichtigstes diagnostisches Kriterium; affektive Abstumpfung, ethische Abstumpfung, Antriebsverlust, alogisches Denken; schleichender Verlauf)
- 2.1.2.b) Verschrobene Hebephrenie
(Verstimmungszustände, monotone Sprache, Querulieren, Zwangerscheinungen, ethische Abstumpfung, Verarmung des Denkens, Manieriertheit und Verschrobenheit)
- 2.1.2.c) Flache Hebephrenie
(affektive Abstumpfung, Interessen- und Initiativverlust, sorglose Zufriedenheit bis Gereiztheit, Beziehungsideen, Pseudohalluzinationen, Erregungszustände)
- 2.1.2.d) Autistische Hebephrenie
(autistischer Rückzug, affektive Abstumpfung, mißmutige Stimmungslage, Initiativverlust)
- 2.1.3. Paranoide Form
(Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Denkstörungen)
- 2.1.3.a) Hypochondrische Paraphrenie
(körperliche Sensationen, beschimpfende Stimmen, Gedankenlautwerden, freudlos-mißmutige Grundstimmung, Depressivität, erhaltene Affektivität, Konzentrationsstörung)
- 2.1.3.b) Phonemische Paraphrenie
(mildeste Form systematischer Schizophrenie; Gedankeneingebung, Gedankenlautwerden, ausgeglichene Stimmungslage, unbeeinträchtigte Affektivität, verschwommenes Denken)
- 2.1.3.c) Inkohärente Paraphrenie
(ausgeprägte Halluzinationen, Körpersensationen, ständige Selbstgespräche, Interesse-, Initiativverlust, Antriebsarmut, affektive Abstumpfung, schwere Denkstörungen: Inkohärenz und Kontaminationen)
- 2.1.3.d) Phantastische Paraphrenie
(szenische Halluzinationen, absolute Ideen, Größenideen, Personenverkennungen, Halluzinieren grausiger Zusammenhänge, systematisierte Wahnvorstellungen, Denkstörung: Entgleisung)
- 2.1.3.e) Konfabulatorische Paraphrenie
(traumartige Erlebnisse, Konfabulationen, Wahrnehmungsfälschungen, bildhaftes Denken, maßlose Größenideen, Erinnerungstäuschungen, gehobene Stimmung, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens)
- 2.1.3.f) Expansive Paraphrenie
(Größenwahn, gezieltes, salbungsvolles Wesen, Konfabulationen, Abstumpfung der Affektivität und Initiative, "vergrößertes" Denken, Ideenarmut)

- 2.2. Kombiniert systematische Schizophrenien
- 2.2.1. Kombinierte Katatonien
(einzelne Formen: sprechbereit-parakinetische, sprechbereit manierierte, sprechbereit negativistische, sprechbereit sprachträge; sprachträge proskinetische, sprachträge parakinetische, sprachträge negativistische, sprachträge manierierte; proskinetisch parakinetische, proskinetisch manierierte, proskinetisch negativistische; negativistisch manierierte, negativistisch parakinetische; parakinetisch manierierte).
- 2.2.2. Kombinierte Hebephrenien
(Formen: verschroben läppische, verschroben flache, verschroben autistische; flach autistische)
- 2.2.3. Kombinierte Paraphrenien
(Formen: hypochondrisch phantastische, hypochondrisch phonemische, hypochondrisch expansive, hypochondrisch konfabulatorische, konfabulatorisch phantastische, konfabulatorisch phonemische, konfabulatorisch inkohärente, konfabulatorisch expansive, expansiv phantastische, expansiv phonemische, expansiv inkohärente, inkohärent phantastische, inkohärent phonemische, phonemisch phantastische)

Multiaxiales Diagnose-System

Erste Achse: Klinisch-psychiatrisches Syndrom

000.0 keine psychiatrische Störung	294.0-294.9 Andere (chronische) organische Psychosen	299 Typische Psychosen des Kindesalters 299.0 Frühkindlicher Autismus 299.8 Andere Psychosen des Kindesalters 299.9 Nicht näher bezeichnete Psychosen des Kindesalters	300 Neurosen 300.0 Angstneurose 300.1 Hysterische Neurose 300.2 Phobie 300.3 Zwangsneurose 300.4 Neurotische Depression 300.5 Neurasthenie 300.6 Neurotisches Depersonalisationssyndrom 300.7 Hypochondrische Neurose	301.0-301.9 Persönlichkeitsstörungen (Psychopathien, Charakterneurosen) 302.0-302.9 Sexuelle Verhaltensabweichungen und Störungen 303 Alkoholabhängigkeit	307 Spezielle nicht anderweitig klassifizierbare Symptome und Syndrome 307.0 Stammeln und Stottern 307.1 Anorexia nervosa 307.2 Ticks 307.5 Andere und nicht näher bezeichnete Eßstörungen 307.6 Enuresis 307.7 Enkopresis 307.8 Psychalgie 307.9 Andere und nicht näher bezeichnete spezifische Symptome und Syndrome	308.0-308.9 Psychogene Reaktionen (akute Belastungsreaktionen)	310.0-310.9 Spezifische nichtpsychotische psychische Störungen nach Hirnschädigung	313 Spezifische emotionale Störungen des Kindes- und Jugendalters
290.0-290.9 Senile und präsenile organische Psychosen	295.0-295.9 Schizophrene Psychosen			304.0-304.9 Medikamenten-/ Drogenabhängigkeit		309 Psychogene Reaktion (Anpassungsstörung) 309.0 Kurzdauernde depressive Reaktion 309.1 Länger andauernde depressive Reaktion 309.2mit vorwiegend emotionaler Symptomatik 309.3 ... vorwiegend im Sozialverhalten 309.4 ... im Sozialverhalten mit emotionaler Symptomatik 309.8 Andere...	311 Anderweitig nicht klassifizierbare depressive Zustandsbilder - 312 Anderweitig nicht klassifizierbare Störungen des Sozialverhaltens 312.0 ... ohne Sozialisation (ohne Gruppe) 312.1 ... mit Sozialisation (in Gruppe) 312.2 ...mit Zwangscharakter 312.8 Andere... 312.9 Nicht näher bezeichnete Störungen des Sozialverhaltens	313.0 ... mit Angst und Furchtsamkeit 313.1 mit Niedergeschlagenheit und Unglücklichsein 313... mit Empfindsamkeit, Scheu und Abkapselung 313.3 ... mit Beziehungsschwierigkeiten 313.8 Andere oder Mischformen - 313.9 Nicht näher bezeichnete... 314.0 mit Störung von Aktivität und Aufmerksamkeit 314.1 ...mit Entwicklungsrückstand 314.2 ... mit Störung des Sozialverhaltens 314.8 Andere... 314.9 Nicht näher bezeichnete..... 313.6 Anderweitig klassifizierte (psychosomatische) Erkrankungen
292.0-292.9 Drogenpsychosen	297.0-297.9 Paranoide Syndrome			305.0-305.9 Drogen- und Medikamentenmißbrauch ohne Abhängigkeit				
293.0-293.9 Vorübergehende organische Psychosen	298.0-298.9 Andere nichtorganische Psychosen			306.0-306.9 Körperliche Funktionsstörungen psychischen Ursprungs				

Zweite Achse: Umschriebene Entwicklungsrückstände

0 Kein umschriebener Entwicklungsrückstand	1 Umschriebene Lese-Rechtschreib-Schwäche	2 Umschriebene Rechenschwäche	3 Andere umschriebene Lernschwächen	4 Umschriebener Rückstand in der Sprach- und Sprechentwicklung	5 Umschriebener Rückstand in der motorischen Entwicklung	6 Multiple Entwicklungsrückstände
--	---	-------------------------------	-------------------------------------	--	--	-----------------------------------

Dritte Achse: Intelligenzniveau

Einteilung des Intelligenzniveaus																			
IQ 130		IQ 115		IQ 85		IQ 70		IQ 50		IQ 35		IQ 20							
8 Sehr hohe Intelligenz		7 Hohe Intelligenz		0 Durchschnittliche Intelligenz		6 Niedrige Intelligenz		1 Leichte intellektuelle Behinderung		2 Mäßige intellektuelle Behinderung		3 Schwere intellektuelle Behinderung		4 Schwerste intellektuelle Behinderung		5 Nicht näher bezeichnete Behinderung		9 Intelligenzniveau nicht bekannt	

Vierte Achse: Körperliche Symptomatik

000.0 Keine körperliche Symptomatik 001-139 Infektiöse und parasitäre Krankheiten 140-238 Neubildungen (Neoplasmen) 240-279 Endokrinopathien, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen sowie Störungen im Immunitätssystem 280-289 Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane				360-379 Affektionen des Auges und seiner Anhangsgebilde 380-389 Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes 390-459 Krankheiten des Kreislaufsystems 460-519 Krankheiten der Atmungsorgane 520-579 Krankheiten der Verdauungsorgane 580-629 Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane 630-679 Komplikationen der Schwangerschaft, bei Entbindung und im Wochenbett	680-709 Krankheiten der Haut und des Unterhautzellgewebes 710-739 Krankheiten des Skeletts, der Muskeln und des Bindegewebes 740-759 Kongenitale Anomalien 760-779 Bestimmte Affektionen mit Ursprung in der Perinatalzeit 780-799 Symptome und schlecht bezeichnete Affektionen 800-999 Verletzungen und Vergiftungen
	320-236 Entzündliche Krankheiten des Zentralnervensystems 323. Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis 330-337 Hereditäre und degenerative Krankheiten des Zentralnervensystems 330.- Zerebrale Degenerationen, die sich gewöhnlich in der Kindheit manifestieren 333.- Sonstige extrapyramidale Affektionen und abnorme Bewegungsstörungen	340-349 Sonstige Krankheiten des Zentralnervensystems 343.- Zerebrale Kinderlähmung 345.- Epilepsie 348.- Sonstige Hirnkrankheiten 348.6 Leichte Hirnfunktionsstörungen 360-369 Affektionen des peripheren Nervensystems 369.- Muskeldystrophien und andere Myopathien				

Fünfte Achse: Aktuelle abnorme psychosoziale Umstände

00 Keine bedeutsamen abnormen psychosozialen Umstände	02 Disharmonie in der Familie	04 Übermäßig ausgeprägte oder abnorme familiäre Beziehungen	06 Unzureichende Anregung im sozialen, sprachlichen oder Wahrnehmungsbereich	08 Unzureichende oder verzerrte intrafamiliäre Kommunikation	10 Belastungen oder Störungen in der Schule oder am Arbeitsplatz	12 Naturkatastrophen	14 Abnorme psychosoziale Belastungen außerhalb der Familie	16 Andere psychosoziale Störungen in den Lebensbedingungen in der Gesellschaft
01 Psychische Störungen bei anderen Familienmitgliedern	03 Mangel an emotionaler Wärme in den intra-familiären Beziehungen	05 Unzureichende oder inkonsistente elterliche Kontrolle	07 Unzureichende Lebensbedingungen	09 abnorme familiäre Verhältnisse	11 Auswanderung oder soziale Verpflanzung	13 Andere psychosoziale Belastungen in der Familie	15 Verfolgung oder Diskriminierung	88 Andere abnorme psychosoziale Umstände 99 Unbekannte psychosoziale Umstände

Anhang 7b: ad 4.2.1

MAS-Achse V - Abnorme psychosoziale Umstände

Diese Achse befaßt sich mit der gegenwärtigen psychosozialen Situation des Patienten, sofern diese *im Kontext* seines Entwicklungsniveaus und seines soziokulturellen Milieus deutlich abnorm ist. Derartige Umstände sollten unabhängig davon verschlüsselt werden, ob man sie für Ursachen einer psychiatrischen Störung hält.

Bedingungen, die lediglich als Teil der Symptomatologie des Patienten abnorm sind, sind nicht zu verschlüsseln.

In *zeitlicher* Hinsicht sollten jene abnormen psychosozialen Umstände erfasst werden, die ein halbes Jahr vor Beginn der Erkrankung feststellbar waren.

Auf dieser Achse sind mehrere Kodierungen möglich. Es hat sich nicht als zweckmäßig erwiesen, diese in eine Rangfolge nach ihrer Bedeutung zu bringen. Letzteres war in der ersten Auflage vorgesehen.

00. Keine bedeutsamen abnormen psychosozialen Umstände

Alle psychosozialen Umstände, die weiter unten nicht klassifiziert werden können. Belastungen und ungünstige Umstände geringeren Ausmaßes (ebenso wie eine völlig normale psychosoziale Umgebung) werden hier klassifiziert.

01. Psychische Störungen bei anderen Familienmitgliedern

Jede Art offensichtlicher und behindernder psychiatrischer Erkrankung oder schwerwiegender Verhaltensabweichung (die nicht notwendigerweise auch psychiatrisch behandelt wird) bei einem Mitglied des Haushalts des Patienten bzw. Bei einem Elternteil oder bei Geschwistern, unabhängig davon, ob diese im selben Haushalt leben.

Auszuschließen:

Intellektuelle Behinderung von Familienmitgliedern, sofern diese nicht mit Verhaltensauffälligkeiten verbunden ist; psychiatrische Störungen bei entfernteren Verwandten.

02. Disharmonie in der Familie

Unstimmigkeiten oder Disharmonie, die sich in Feindseligkeit, Streitigkeiten, Zum-Sündenbock-abstempeln usw. äußern, sofern sie gravierend genug sind, die häusliche Atmosphäre und die zwischenmenschlichen Beziehungen anhaltend zu beeinträchtigen. Unharmonische Beziehungen zwischen den Elternteilen, zwischen Eltern und Kind sowie mit einem Geschwister (unabhängig davon, ob diese zusammenleben), sollten hier verschlüsselt werden.

Auszuschließen:

Mangel an emotionaler Wärme (03.), wenn dieser nicht mit Disharmonie verbunden ist.

03. Mangel an emotionaler Wärme in den intrafamiliären Beziehungen

Ein *ausgeprägter* Mangel an emotionaler Wärme oder Herzlichkeit sowie Kühle und Distanz in den Beziehungen zwischen den Eltern oder zwischen Eltern und dem Patienten (unabhängig davon, ob diese zusammenleben); Mangel an einführender Anteilnahme im Unterschied zu strafender oder restriktiver Erziehung.

Auszuschließen:

Unstimmigkeiten oder Disharmonie bei warmherzigen Beziehungen.

04. Übermäßig ausgeprägte oder abnorme familiäre Beziehungen

Eine im Verhältnis zum Entwicklungsstand und dem soziofamiliären Kontext des Patienten *ausgeprägte* Einmischung eines Familienmitgliedes (die sich in Überbehütung, zu starker Einschränkung, inzestuösen Beziehungen oder unangemessener emotionaler Stimulation usw. äußern kann).

Auszuschließen:

Vermehrte Kontrolle, die dem Entwicklungsstand und Verhalten des Patienten angemessen ist.

05. Unzureichende oder inkonsistente elterliche Kontrolle

Ausgeprägter Mangel an wirksamer Kontrolle oder Aufsicht über die Aktivitäten des Patienten im Verhältnis zu seinem Entwicklungsstand und soziofamiliären Kontext. Auffallend inkonsequente oder unwirksame Erziehung sollte hier verschlüsselt werden.

06. Unzureichende Anregung im sozialen, sprachlichen oder Wahrnehmungsbereich

Ein im Verhältnis zu den Entwicklungsbedürfnissen des Patienten *ausgeprägter* Mangel an wirksamen und bedeutsamen Anregungen und Erfahrungen im sozialen, sprachlichen oder Wahrnehmungsbereich, unabhängig davon, ob er Folge einer ungenügenden oder unangemessenen Eltern-Kind-Beziehung oder einer unzureichenden Ersatzbetreuung oder anderer Ursachen ist. Eklatanter Mangel an Spielzeug, ein Versäumnis, das Kind in Spiel oder Gespräch entsprechend anzuregen, oder weitgehende Isolierung von anderen Kindern sind hier zu verschlüsseln. Eine Heimerziehung mit angemessenen kognitiven Anreizen, aber deutlichem Mangel an emotionaler Zuwendung ist ebenfalls zu verschlüsseln.

07. **Unzureichende Lebensbedingungen**

Weitgehend unzureichende Lebensbedingungen, gleich welchen Ursprungs. Größere Armut, mangelnde Ausstattung der Wohnung (kein Bad, kein warmes Wasser usw.), überbelegte Wohnung (wenigstens 1,5 Personen auf jeden zum Leben, Essen oder Schlafen benutzten Raum), kein eigenes Bett, Ungeziefer und feuchte Wohnungen werden hier verschlüsselt.

08. **Unzureichende oder verzerrte intrafamiliäre Kommunikation**

Ausgeprägte, mangelhafte oder verzerrte Kommunikation oder Diskussion zwischen Familienmitgliedern, die so gravierend ist, dass wichtige Aspekte des Familienlebens überhaupt nicht besprochen oder in irreführender Weise behandelt werden.

Auszuschließen:

Streitigkeiten, bei denen wichtige Aspekte noch angemessen besprochen werden, auch wenn die negativen Emotionen eine Lösung verhindern (02.).

09. **Abnorme familiäre Verhältnisse**

Aufenthalt in Institutionen (außer bei befristetem Krankenhausaufenthalt), nur ein Elternteil, Erziehung durch ein homosexuelles Paar, Erziehung durch Pflegeeltern oder wechselnde Erziehungspersonen ohne unmittelbaren Familienhintergrund.

Auszuschließen:

Frühere Trennungen oder *früheres* Zerbrechen der Familie, wenn zur Zeit keine abnorme familiäre Situation gegeben ist; Erziehung durch ein verheiratetes Paar, von dem einer oder beide nicht mit dem Kind blutsverwandt sind; Gemeinschaftserziehung bei gleichzeitigem Bestehen einer Familiengruppe.

10. **Belastungen oder Störungen in der Schule oder am Arbeitsplatz**

Jede *ausgeprägte* akute oder chronische Belastung oder Störung in der Schule oder am Arbeitsplatz, beispielsweise bedingt durch schwere zwischenmenschliche Spannungen, Tyrannisieren, Isolierung von der Altersgruppe, Unfähigkeit, die übertragene Arbeit zu bewältigen, Trennung von bisher vertrauten Personen oder ausgeprägte Instabilität in der Schule oder am Arbeitsplatz.

Auszuschließen:

Schwierigkeiten, die auf eine Störung des Patienten zurückzuführen sind.

11. **Auswanderung oder soziale Verpflanzung**

Kurz zurückliegende Auswanderung oder Verpflanzung des Patienten in eine sozio-kulturell unterschiedliche Umgebung oder jede Art von Veränderung, die eine gravierende Unterbrechung persönlicher Bindungen oder Beziehungen nach sich zieht (wie z.B. Vertreibung mit darauffolgendem Zerbrechen der Familie oder Obdachlosigkeit).

12. **Naturkatastrophen**

Jede kurz zurückliegende Katastrophe, die dem Patienten als Ergebnis natürlicher Ursachen zustößt und zu schwerer Zerrüttung bzw. Nachteilen im sozialen Bereich führt. Überschwemmungen, Erdbeben, Vulkanausbrüche, Erdbeben und Sturmschäden sind hier zu verschlüsseln..

Auszuschließen:

Katastrophen infolge von Krieg, Aufruhr oder Unfall (16.).

13. **Andere psychosoziale Belastungen in der Familie**

Jede kurz zurückliegende oder derzeit bestehende *ausgeprägte* Belastung des Patienten, die innerhalb der Familie entsteht und beispielsweise durch Tod, Scheidung oder Trennung, durch Erkrankung, Unfall oder körperliche Behinderung eines Mitgliedes der engeren Familie oder durch Weggang einer geliebten Person aus dem Haushalt bedingt ist.

Auszuschließen:

Akute Belastung, die außerhalb der Familie entsteht, etwa durch den Tod eines Freundes (14.) oder Belastungen in der Schule oder am Arbeitsplatz (10.).

14. **Andere psychosoziale Belastungen außerhalb der Familie**

Jede kurz zurückliegende oder gegenwärtig bestehende *ausgeprägte* Belastung des Patienten, die außerhalb der Familie entstanden ist, etwa durch Tod, Erkrankung, Unfall, Zerbrechen einer wichtigen Beziehung, persönliche Zurückweisung oder persönliches Versagen.

Auszuschließen:

Akute, innerhalb der Familie entstandene Belastung (13.), Belastungen in der Schule oder am Arbeitsplatz (10.).

15. **Verfolgung oder Diskriminierung**

Jede Art von Verfolgung oder weitreichender Diskriminierung aufgrund rassistischer, sozialer, religiöser oder anderer Gruppenzugehörigkeit, die den Patienten direkt betrifft.

Auszuschließen:

Unterdrückung oder Hänseleien in der Schule oder am Arbeitsplatz aufgrund persönlicher Eigenschaften (10.).

16. **Andere psychosoziale Störungen in den Lebensbedingungen der Gesellschaft**

Jede chronische psychosoziale Störung in den Lebensbedingungen der Gesellschaft, die den Patienten direkt oder deutlich beeinträchtigt. Krieg, Unruhen, Hungersnot, Pandemien und andere fortdauernde Zerrüttungen des sozialen Lebens sind hier zu verschlüsseln.

88. **Andere abnorme psychosoziale Umstände**

Jede aktuelle oder chronische Belastung, Verzerrung oder Benachteiligung in der psychosozialen Umgebung des Patienten, die oben nicht klassifizierbar ist.

Auszuschließen:

Körperliche Behinderungen (auf der vierten Achse zu verschlüsseln), Intellektuelle Behinderungen (auf der dritten Achse zu verschlüsseln), genetische Dispositionen (nicht zu verschlüsseln, sofern sie nicht mit einer klassifizierbaren psychosozialen Situation auf dieser Achse oder als medizinische, intellektuelle oder Entwicklungsbesonderheit auf den anderen Achsen verschlüsselt werden kann).

99. **Unbekannte psychosoziale Umstände**

Anhang 7c: ad 4.2.1

MAS-Achse VI - Globalbeurteilung der psychosozialen Anpassung

(Achse VI der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Dokumentation)

Diese Skala fand Anwendung zur Einschätzung der psychosozialen Anpassung des Patienten nach einjähriger Dauer der prospektiven Untersuchung sowie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Die Kodierung bezieht sich auf folgende Bereiche: Beziehungen zu Familienangehörigen, Gleichaltrigen und Erwachsenen außerhalb der Familie; Bewältigung von sozialen Situationen (allgemeine Selbständigkeit, lebenspraktische Fähigkeiten, persönliche Hygiene und Ordnung), schulische bzw. berufliche Anpassung, Interessen, Freizeitaktivitäten).

Anhang 8: ad 4.2.2

ICD 10 - International classification of diseases

Laut ICD 10 - F20 ist für die Diagnose Schizophrenie mindestens erforderlich:

1. Entweder ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig, der unten genannten Gruppen 1-4)
2. oder das Vorliegen mindestens zweier Symptome der Gruppen 5-8.

Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Differentialdiagnostisch davon abzugrenzen sind Zustandsbilder, die das Zeitkriterium nicht erfüllen. Sie sollen zunächst als akute schizophreniforme psychotische Störung (F 23.2) diagnostiziert werden.

Die Gruppen setzen sich aus folgenden, nicht pathognomonischen Symptomen zusammen:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung.
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Körperteil kommen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn, wie der, eine religiöse oder politische Persönlichkeit zu sein, übermenschliche Kräfte und Möglichkeiten zu besitzen (das Wetter kontrollieren zu können oder in Kontakt mit Außerirdischen zu sein).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet entweder von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung, oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, oder täglich für Wochen oder Monate auftretend.
6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluß, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (dies hat zumeist sozialen Rückzug und ein Nachlassen der sozialen Leistungsfähigkeit zur Folge). Es muß sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden.

Anhang 9: ad 4.2.3

DSM–III–R – Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders

Die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie lauten (295.XX) lauten:

- a) Vorhandensein charakteristischer psychotischer Symptome während der floriden Phase: entweder (1), (2) oder (3) mindestens eine Woche lang (es sei denn, die Symptome wurden erfolgreich behandelt):
 - b) zwei der folgenden
 - (A) Wahn;
 - (B) eindeutige Halluzinationen (entweder ohne Unterbrechung, einige Tage lang oder mehrere Male in der Woche, wochenlang)
(alle halluzinatorischen Erlebnisse dauern länger als nur wenige kurze Momente);
 - (C) Zerfahrenheit oder auffallende Lockerungen der Assoziationen;
 - (D) Katatonies Verhalten;
 - (E) Flacher oder deutlich inadäquater Affekt
 - (2) Bizarrer Wahn (d.h. dazu gehören Phänomene, die im Kulturkreis des Betroffenen als vollkommen abwegig angesehen würden, z.B. Gedankenausbreitung oder Kontrolle durch eine tote Person);
 - (3) Vorherrschende akustische Halluzinationen (wie in (1) (B) definiert), bei denen der Inhalt keinen offensichtlichen Zusammenhang mit Depression oder gehobener Stimmung hat. Oder auch Halluzinationen, bei denen eine Stimme das Verhalten bzw. die Gedanken des Betroffenen kommentiert, oder bei denen sich zwei oder bzw. mehrere Stimmen miteinander unterhalten.
- B Im Verlauf der Störung sinken die Leistungen in Bereichen wie Arbeit, soziale Beziehungen und Selbständigkeit beträchtlich unter das höchste Niveau, das vor der Störung erreicht wurde (bei Störungsbeginn in der Kindheit oder Adoleszenz wird der zu erwartende, soziale Entwicklungsstand nicht erreicht).
- C Eine schizoaffective Störung und affektive Störung mit psychotischen Merkmalen wurden ausgeschlossen.
- D Kontinuierliche Anzeichen der Störungen mindestens sechs Monate lang. Der sechsmonatige Zeitraum muß eine floride Phase beinhalten (mindestens eine Woche lang oder weniger bei erfolgreicher Behandlung der Symptome), in der psychotische Symptome - charakteristisch für Schizophrenie (siehe Kriterium A) mit oder ohne eine Prodromal- oder Residualphase, bestanden haben.

Definition der Prodromalphase:

Absinken der Leistungsfähigkeit vor Beginn der floriden Phase bei Vorliegen folgender Symptome:

1. Ausgeprägte soziale Isolierung oder Zurückgezogenheit;
2. Ausgeprägte Beeinträchtigung der Rollenerfüllung im Beruf, in der Ausbildung oder im Haushalt;
3. Ausgeprägt absonderliches Verhalten (z.B. das Sammeln von Abfällen, Selbstgespräche in der Öffentlichkeit oder Horten von Lebensmitteln);
4. Ausgeprägte Beeinträchtigung bzw. Vernachlässigung der persönlichen Hygiene und Körperpflege;
5. Abgestumpfter, verflachter oder inadäquater Affekt;
6. Abschweifende, vage, verstiegene, umständliche Sprache oder Verarmung der Sprache oder des Sprachinhaltes;
7. Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken, die das Verhalten beeinflussen und nicht mit kulturellen Normen übereinstimmen, z.B. Aberglaube, Hellseherei, Telepathie, "6.Sinn", "andere können meine Gefühle spüren", überwertige Ideen, Beziehungsideen;
8. Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, z.B. wiederholte Illusionen, die Anwesenheit einer in der Realität nicht vorhandenen Kraft oder Person zu spüren (leibhaftige Bewußtheit);
9. Erheblicher Mangel an Initiative, Interesse oder Energie.

Residualphase

Die Residualphase im Anschluß an die floride Störungsphase entspricht der Symptomatik der Prodromalphase.

Die Klassifikation des **Verlaufes** erfolgt durch Kodierung an der fünften Stelle.

- 1- **subchronisch:** Der Zeitraum seit Störungsbeginn, während dem die Person zum erstenmal mehr oder weniger beständig Anzeichen der Störung zeigte (einschließlich prodromaler, florider und residualer Phasen), beträgt weniger als zwei Jahre, aber mindestens sechs Monate.
- 2- **chronisch:** Wie oben, aber länger als zwei Jahre.
- 3- **subchronisch mit akuter Exazerbation:** Wiederauftreten auffallender psychotischer Symptome bei einer Person mit subchronischem Verlauf, die sich in der Residualphase der Störung befand.
- 4- **chronisch mit akuter Exazerbation:** Wiederauftreten psychotischer Symptome bei einer Person mit chronischem Verlauf, die sich in der Residualphase der Störung befand.
- 5- **in Remission:** Trifft zu, wenn eine Person mit anamnestic bekannter Schizophrenie frei von allen Anzeichen der Störung ist (gleichgültig, ob unter Medikation oder nicht).
- 0- **unbestimmt.**

Anhang 9a: ad 4.3.2.1

GAF-Skala - GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING SCALE (GAF-Scale)

(Skala zur Globalbeurteilung des Funktionsniveaus)

- 90 Keine oder nur minimale Symptome (z.B. eine leichte Angst vor einer Prüfung), gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv
- im Verhalten, im allgemeinen zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder –sorgen
- 81 (z.B. nur gelegentlicher Streit mit einem Familienmitglied).
- 80 Wenn Symptome vorliegen, sind diese vorübergehende oder normale Reaktionen auf psychosoziale Stressoren (z.B. Konzentrationsschwierigkeiten nach einem Familienstreit); höchstens
- 71 Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit.
- 70 Einige leichte Symptome (z.B. depressive Stimmung oder leicht ausgeprägte Schlaflosigkeit) ODER einige leichte Beeinträchtigungen hinsichtlich sozialer, beruflicher und schulischer Leistungsfähigkeit (z.B. gelegentliches Schuleschwänzen oder Diebstahl im Haushalt), aber im Allgemeinen relativ gute Leistungsfähigkeit, hat
- 61 einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen.
- 60 Mäßig ausgeprägte Symptome (z.B. Affektverflachung, weitschweifige Sprache, gelegentliche Panikattacken) ODER mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen, beruflichen und
- 51 schulischen Leistungsfähigkeit (z.B. wenige Freunde, Konflikte mit Arbeitskollegen).
- 50 Ernsthafte Symptome (z.B. Affektverflachung, schwere Zwangsrituale, häufige Ladendiebstähle) ODER jedwede ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen
- 41 Leistungsfähigkeit (z.B. keine Freunde, unfähig, eine Arbeitsstelle zu halten)
- 40 Einige Beeinträchtigungen in der Realitätskontrolle oder der Kommunikation (z.B. Sprache zeitweise unlogisch, unverständlich oder belanglos) ODER starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen, z.B. Arbeit, Schule, familiären Beziehungen, Urteilsvermögen, Denken oder der Stimmung (z.B. ein Mann mit einer Depression vermeidet Freunde, vernachlässigt seine Familie und ist unfähig zu arbeiten; ein Kind schlägt häufig jüngere Kinder, ist zu Hause trotzig und
- 31 versagt in der Schule).
- 30 Das Verhalten ist ernsthaft durch Wahngedanken oder Halluzinationen beeinflusst ODER ernsthafte Beeinträchtigung der Kommunikation und des Urteilsvermögens (z.B. manchmal inkohärent, handelt weitgehend inadäquat, ausgeprägte Beschäftigung mit Selbstmordgedanken) ODER Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in fast allen Bereichen (z.B. bleibt den ganzen Tag im Bett,
- 21 hat keine Arbeit, kein Zuhause und keine Freunde).
- 20 Selbst- und Fremdgefährlichkeit (z.B. Selbstmordversuche oder eindeutige Todesabsicht, häufig gewalttätig, manische Erregung) ODER ist manchmal nicht in der Lage, minimale persönliche
- 11 Hygiene aufrechtzuerhalten (z.B. schmiert Kot) ODER grobe Beeinträchtigung der Kommunikation (weitgehend inkohärent oder stumm).
- 10 Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu schädigen (z.B. wiederholte Gewaltanwendung) ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter
- 1 Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht.
- 0 Unzureichende Information

(Die Skala ist Teil des multiaxialen Diagnosesystems der DSM-III-R)

Anhang 10: ad.4.3.1

Sektionen und Gütekriterien des IRAOS

Sektion I: dient der Erfassung allgemeiner Informationen zum Interview und zur Person des Patienten sowie der Anschriften etwaiger Bezugspersonen und vorbehandelnder Therapeuten zwecks Rekonstruktion der Vorgeschichte.

Sektion II: umfasst neben Fragen zu soziodemographischen Basisdaten auch sog. soziale Indikatoren, die als Bruch in der Kontinuität einer Entwicklung - auf der Ebene der Beziehungsgestaltung oder der beruflichen Laufbahn entweder als Ausdruck oder Auslöser einer psychischen Störung gewertet werden können.

Sektion III: erfasst alle Episoden und Intervalle psychischer Störungen ausgehend von der Indexaufnahme, die gesamte Entwicklung bis hin zum 12. Lebensjahr zurückverfolgend. Hierbei werden die Aspekte "Beginn, Verlauf und Ende der Episode, Erstkontakt mit psychiatrischen u.ä. Einrichtungen, Auslöser und Art der Entwicklung der Episode, ihre Symptomatik sowie alle ambulanten und stationären Behandlungen" berücksichtigt. Eine Episode (=Phase des Auftretens psychiatrischer Symptome oder deren Verstärkung) ist dadurch definiert, dass sie sich eindeutig gegen ein mindestens 30-tägiges vorausgehendes und nachfolgendes -symptomfreies oder erheblich - reduziertes Intervall abgrenzen lässt.

Sektion IV: besteht aus 65 Fragen zu spezifischen und unspezifischen Anzeichen des Beginns einer Schizophrenie. Neben dem Zeitpunkt des ersten Auftretens wird deren zeitliche Erstreckung - kontinuierlich bzw. über ein oder mehrere Phasen - ermittelt. Abschließend findet sich eine Variable zur Globaleinschätzung des Erkrankungsbeginns. Mit dieser Kategorie erhoffte man sich einen über die Episodendatei hinausgehend weiter differenzierenden Informationszuwachs. Das Novum des so konstruierten Instrumentes "IRAOS" (Instrument for the retrospective Assessment of the onset of schizophrenia) bestand im Vergleich zu den zugrundeliegenden Inventaren in der "exakten zeitlichen Einschätzung der einzelnen Ereignisse" im Laufe der Krankheitsentwicklung. Nach Erhebung des Datenpools ging es im Rahmen der Validitätsprüfung und im Hinblick auf die Auswertung um die Unterscheidung "eindeutiger" und "möglicher, aber weniger spezifischer" Indikatoren. Mittels einer fünfstufigen Skala war die Relevanz jeder Variablen in einem umfangreichen Interrating-Training festgelegt worden. Dementsprechend wurden als eindeutige Indikatoren Symptome ersten Ranges nach Kurt SCHNEIDER identifiziert. Anhand dessen wurde ein Score zur Gewichtung der Symptome in Bezug auf ihren Indexcharakter bezüglich des Beginns bzw. des Vorliegens einer schizophrenen Psychose erstellt. Ein so ermittelter Gesamt-Score diente als Trennkriterium zur Unterscheidung "frühester Anzeichen" einer psychischen Erkrankung von ersten psychotischen Symptomen sowie der Definition des Beginns der Indexepisode vor Indexaufnahme.

Bezüglich der Diskontinuitätsvariablen und Störungen psychosozialer Entwicklungen ließen sich keine eindeutigen Trennkriterien ermitteln. Die Diskrimination schizophreniespezifischer gegenüber - unspezifischen Ereignissen ist nach wie vor nur durch die "operationale Festlegung des Psychosebeginns als das Erstauftreten spezifischer Symptome bzw. der Erfüllung operationalisierter Diagnosekriterien nach DSM-III möglich."

Andererseits räumt das Instrument jenseits der klassischen Kriterien die Möglichkeit ein, neue Hypothesen, die durch das regelhafte Auftreten unspezifischer - zeitlich und quantitativ mit dem Ersterkrankungszeitpunkt korrelierter - Ereignisse nahegelegt werden, zu überprüfen. Die Hauptintention bestand darin, durch die Ermittlung des "tatsächlichen Ersterkrankungsalters, etc." eine zuverlässige Grundlage prädiktiver Faktoren zu erhalten.

GÜTEKRITERIEN:

1. Akzeptanz und Durchführbarkeit

Das eineinhalbstündige Interview stieß bei der überwiegenden Anzahl der Patienten auf positive Resonanz. Viele empfanden es als sogar sehr entlastend, "endlich einmal alles erzählen zu können". Lediglich die hohe Konfrontationsanforderung stellte für manche einen limitierenden Faktor dar. Die Akzeptanz bei den Bezugspersonen - falls vorhanden - war ebenfalls sehr gut.

2. Reliabilität

In einer Interrater-Reliabilitätsstudie mit 30 Patienten und jeweils einem Interviewer und Corater lag die Übereinstimmung bei K-Werten von 0,62 bis 1,00. Daraus ist zu schließen, dass mit Hilfe des IRAOS eine befriedigende, d.h. ziemlich zuverlässige Einschätzung verschiedener operationalisierter Definitionen des Beginns einer schizophrenen Erkrankung möglich zu sein scheint. Auf eine Test-Re-Test-Reliabilitätsstudie wurde in Anbetracht der damit verbundenen Belastung für die akut Erkrankten zunächst verzichtet.

3. Validität

Im Rahmen der Entwicklung des IRAOS wurde bisher keine eigentliche "kriterienorientierte" Validierung durchgeführt. Die Validität des IRAOS wird jedoch durch seine Anlehnung an zahlreiche Instrumente, die sich in Studien der WHO bewährt haben, sowie ein Expertenrating von 61 Ärzten gestützt. Diese schätzten die Relevanz von 240 Variablen als Indikator einer beginnenden Schizophrenie mit Hilfe einer fünfstufigen Skala ein und unterschieden dabei eindeutige von möglichen, aber weniger spezifischen Indikatoren. Von daher lassen sich die im IRAOS enthaltenen Merkmale des Erkrankungsbeginns als inhaltlich valide bezeichnen.

Anhang 11: ad 4.3.2

Ergänzung zum IRAOS – KJP – VERSION

ad SEKTION II:

Neben den - oft irrelevanten Bereichen der Berufsausbildung und -übung wurden die Kontinuitäts- bzw. Diskontinuitätsvariablen des Kindergartenbesuchs und der Beschulung bis zum 12. Lebensjahr ermittelt.

ad SEKTION III:

Die Sektion III enthält die Episodendatei. Während sich die Originalfassung vom 12. Lebensjahr bis zur Indexaufnahme bei Erstmanifestation erstreckt, werden von uns auf einer erweiterten Zeitachse alle relevanten Faktoren vom Zeitpunkt der Geburt bis einschließlich aller weiteren Episoden und Intervalle nach Ersterkrankung dokumentiert. So ergibt sich eine sowohl retrospektiv als auch prospektiv erweiterte Zeitachse mit Darstellung aller psychopathologischen Phänomene der gesamten Lebensgeschichte. Die Erhebung der Praemorbiditätsdaten geschieht mittels einer durch Faktorenanalyse von über 2.000 Patienten erstellten Symptomliste. Diese enthält spezifische Kindersymptome, Lern- und Leistungsstörungen sowie dichotomisiert zugeordnete intro- und extraversive Verhaltensauffälligkeiten, wie z.B. Mutismus, sozialer Rückzug und Ängste andererseits sowie Hypermotorik, Aggression, Impulsivität, Lügen, Stehlen, etc. andererseits. Darüber hinaus lassen sich umschriebene Entwicklungsrückstände, speziell der Sprech- und Sprachentwicklung sowie der motorischen Entwicklung kategorisieren. Unter dem Aspekt stationärer, teilstationärer oder ambulanter Therapie wurden durchgeführte Therapiemaßnahmen (z.B. Logopädie, Übungsbehandlungen, Psychotherapien, Pharmakotherapie) der Zeitachse zugeordnet.

Anhang 11a: ad 4.3.2

Anlage zu IRAOS / Prämorbid Entwicklung - Zeichen erster psychischer Auffälligkeiten

1. Spezifische körperliche Symptome	
1.1. Tics, Verlegenheitsmotorik, Grimassieren	307.2
1.2. Stereotypien	307.3
1.3. Schlafstörungen	307.4
1.4. Eßstörungen	307.5
1.5. Enuresis	307.6
1.6. Enkopresis	307.7
1.7. Anorexia nervosa	ICD-10
1.8. Bulimie	ICD-10
1.9. Verzögerte motorische Entwicklung	
2. Störungen der Sprache und des Sprechens	
2.1. Stottern	307.0
2.2. Stammeln	307.0
2.3. Mutismus	313.0
2.4. Poltern	
2.5. Verzögerte Sprachentwicklung	
3. Andere spezifische Symptome	
3.1. Haare-Ausreißen	307.9
3.2. Lallen	307.9
3.3. Lispeln	307.9
3.4. Masturbation	307.9
3.5. Nägelbeißen	307.9
3.6. Daumenlutschen	307.9
3.7. Drogenmißbrauch ohne Abhängigkeit	305.x
3.8. Drogenabhängigkeit	304.x
3.9. Jactatio capitis	

4. Psychomotorik, Antrieb und Aufmerksamkeit
 - 4.1. unruhig, hypermotorisch, antriebsgesteigert
 - 4.2. verlangsamt, träge, antriebsarm
 - 4.3. leicht ablenkbar, konzentrationsgestört
5. Auffälligkeiten im Sozialverhalten
 - 5.1. Schwindeln, Lügen, Betrügen
 - 5.2. Wegnehmen, Stehlen
 - 5.3. Weglaufen, Streunen
 - 5.4. Schul-, Arbeitsschwänzen
 - 5.5. Zündeln, Brandstiften
 - 5.6.1. Zerstörung von Sachen
 - 5.6.2. Selbstaggression, Automutilation
 - 5.6.3. Wut, Ärger, Trotz
 - 5.6.4. Versteckte Aggressionen
 - 5.6.5. Verbale Aggressionen
 - 5.6.6. Körperliche Aggressionen
 - 5.7.1. Soziale Isolation, Abkapselung
 - 5.7.2. Scheu, Kontaktangst
 - 5.7.3. Überangepaßtes Verhalten
 - 5.7.4. Distanzlosigkeit
 - 5.8. bizarres, skurrielles Verhalten
6. Auffälligkeiten im Spiel- und Leistungsverhalten
 - 6.1. Übersteigerte Leistungsmotivation
 - 6.2. Mangelnde Leistungsmotivation
 - 6.3. Mißerfolgsempfindlichkeit
 - 6.4. Gleichgültigkeit bei Mißerfolg
 - 6.5. Perfektionismus
 - 6.6. Langsamkeit
 - 6.7. Unselbständigkeit, Zuwendungsabhängigkeit
 - 6.8. Verspieltheit
 - 6.9. Arbeitsblockierung, Ersatzhandlungen
 - 6.10. Leistungsschwankungen
 - 6.11. Spezifisches Leistungsversagen
 - 6.12. Allgemeines Leistungsversagen
7. Auffälligkeiten im emotionalen Bereich
 - 7.1. Stimmungslabilität
 - 7.2. Neigung zu Verstimmungen
 - 7.3. Suicidgedanken
 - 7.4. Suicidversuch
 - 7.5. Allgemein übertriebene Ängstlichkeit
 - 7.6. Spezifische Ängste (Raum, Straße, Leistung, Tiere etc.)
 - 7.7. Zwangssymptome
 - 7.8. Trennungsangst
8. Stimmung und Affekt
 - 8.1. Irritierbar und labil
 - 8.2. Gereizt-dysphorisch
 - 8.3. Ängstlich
 - 8.4. Depressiv-unglücklich
9. Intelligenz
 - 9.1. Sehr hohe Intelligenz (IQ ab 130)
 - 9.2. Hohe Intelligenz (IQ 115-130)
 - 9.3. Durchschnittliche Intelligenz (85-115)
 - 9.4. Niedrige Intelligenz (70-85)
 - 9.5. Leichte intellektuelle Behinderung (50-70)
 - 9.6. Mäßige intellektuelle Behinderung (35-50)

Die Sektion IV zu spezifischen und unspezifischen Anzeichen des Beginns einer Schizophrenie wurde von uns unverändert übernommen.

Anhang 12: ad 4.3.3**DAS-M – Disability Assessment Schedule - Mannheim****SEKTION 1:****Item 1.1: Sorge um Selbstdarstellung**

- Fragenkomplexe:
- a) persönliche Hygiene/Körperpflege, Ernährung und Gesundheitszustand
 - b) Verhalten in der Öffentlichkeit
 - c) eigenes Zimmer

Item 1.2: Freizeitaktivität

- Fragenkomplexe:
- a) aktive Beschäftigung
 - b) Organisation und Sinn der Aktivität
 - c) Tätigkeit und Passivität

Item 1.3: Tempo bei der Bewältigung täglicher Aufgaben

- Fragenkomplexe:
- a) Geschwindigkeit der Bewegungen
 - b) Schnelligkeit des Denkens
 - c) Umsetzen/Durchführen von Aufträgen und Tätigkeiten

Item 1.4: Kommunikation/sozialer Rückzug

- Fragenkomplexe:
- a) Vorhandensein von Kontakten zu anderen
 - b) Strategien der Vermeidung des direkten Kontaktes
 - c) Kommunikationsverhalten

Item 1.5: Rücksichtnahme und Reibungen im Umgang mit Menschen

- Fragenkomplexe:
- a) Verhalten gegenüber Fremden
 - b) Auskommen mit Arbeitskollegen und Nachbarn
 - c) Verhalten bei Antipathie

Item 1.6: Verhalten in Notfällen und Krisensituationen

- Fragenkomplexe:
- a) Ausmaß der Reaktionsfähigkeit
 - b) Ausmaß der Zuverlässigkeit

SEKTION 2 - Verhalten in speziellen Rollen**Item 2.1: Haushaltsrolle/Teilnahme am Familienleben (oder vergleichbaren Gruppen)**

- Fragenkomplexe:
- a) Erfüllung der Aufgaben
 - b) soziale Integration in die Familie/Gruppe
 - c) emotionale Beteiligung am Familienleben-/Gruppenleben

Item 2.2 : Partnerrolle: Gefühlsbeziehung

- Fragenkomplexe:
- a) Ausmaß/Qualität der Vertrautheit
 - b) Ausdruck und Zuneigung
 - c) Bewältigung von Meinungsverschiedenheiten

Item 2.3 : Partnerrolle: Sexuelle Beziehung

- Fragenkomplexe:
- a) Häufigkeit der sexuellen Kontakte
 - b) Qualität der sexuellen Beziehung
 - c) Außereheliche Beziehungen als Folge von Problemen

Item 2.4 : Elternrolle

- Fragenkomplexe:
- a) Teilnahme an der Versorgung/Ausbildung der Kinder
 - b) Beziehung zu den Kindern

Item 2.5: Heterosexuelles Rollenverhalten

- Fragenkomplexe:
- a) Interesse und Kompetenz
 - b) Aufrechterhalten einer Beziehung

Item 2.6 : ArbeitsverhaltenFragenkompexe

- Fragenkompexe
- a) Art des Arbeitsverhältnisses
 - b) Freude/Befriedigung an der Arbeit
 - c) finanzielles Entgelt der Arbeit

Item 2.7 : Interessen an einem Arbeitsplatz

- Fragenkomplexe:
- a) Intensivität des Interesses
 - b) Verhalten des Probanden, wenn ihm ein Arbeitsplatz angeboten wird
 - c) Subjektiv empfundene Belastung durch nichtvorhandenen Arbeitsplatz

Item 2.8: Interessen- und Informationsbedürfnis/Rolle als Bürger und Konsument

- Fragenkomplexe:
- a) Ausmaß des Interesses/Informationsbedürfnisses
 - b) Intensität des Interesses/Informationsbedürfnisses
 - c) Ausmaß des Vertretens der Rechte und Pflichten der Bürgerrolle

SEKTION 3: Fremdeinschätzung der sozialen Anpassung

Hierbei soll das Ausmaß an Selbständigkeit und Autonomie des Probanden in seinen verschiedenen sozialen Rollen beurteilt werden. Falls Defizite in einer oder mehreren der og. sozialen Rollen festgestellt werden, soll dies in der Gesamteinschätzung unter dem Aspekt der Wichtigkeit der getroffenen Rollen für dieses Individuum und des Ausmaßes an notwendig werdender Hilfe/Intervention/Unterstützung betrachtet werden.

Rating-Skala: 0 = gute soziale Anpassung:

der Proband ist in allen Rollen und Lebensbereichen selbständig, autonom, gut angepaßt

1 = befriedigende soziale Anpassung:

innerhalb der sozialen (Referenz-)Gruppe befriedigendes Ausmaß sozialer Anpassung, jedoch in Arbeit, Bürgerrolle und Privatleben bisweilen Anzeichen kritischer Anstrengung/Belastung. Jedoch ist das für die Gruppe kein Problem und wird toleriert.

2 = mäßige soziale Anpassung:

hier werden einzelne Erwartungen nicht mehr erfüllt, die Frage einer Intervention/Hilfestellung von außen taucht auf (etwa im Hinblick auf Arbeits- und Bürgerrolle), ohne jedoch zwingend zu sein. Kann kompensiert werden durch eigene/familiäre Ressourcen.

3 = geringe soziale Anpassung:

einzelne Rollen werden nicht mehr oder nur noch mit einem überwiegenden Anteil von Hilfestellung wahrgenommen. Die Unselbständigkeit hat finanzielle/familiäre Konsequenzen bei Fehlen /Verweigerung von frühzeitiger Hilfe.

4 = schlechte soziale Anpassung

eine beträchtliche Anzahl der erwarteten sozialen Rollen ist jetzt betroffen, gestört oder wird nicht mehr wahrgenommen. Ohne Hilfestellung deutliche Gefährdung der sozialen Existenz (Ausstoßung) und beginnende Gefährdung der körperlichen Bedürfnisse.

5 = fehlende soziale Anpassung:

extreme Unangepaßtheit, so dass der Proband in seiner Herkunftsgruppe nicht mehr ohne pflegerische Versorgung (bis hin zur Hilfe bei Grundbedürfnissen wie Essen, Trinken, Stuhlgang und orientierender Minimalkommunikation) weiterleben kann. Statt extremer Selbstgefährdung sind hier auch gewisse Extremformen (zeitweiliger) krankhafter Fremdgefährdung zu sehen, die jegliches soziales Miteinander und Anteile von lebensnotwendiger Verständigungsmöglichkeiten vermissen lassen.

8 = trifft nicht zu

9 = keine Information

SEKTION 4: Eigenschaften des Informanten

3 Kategorien: a) Beziehungen zwischen Proband und Informant mit den Items:

"Verständnis/Wärme, Feindseligkeit" gegenüber dem PB / kritische Bemerkungen/Ablehnung und dem Item "Schuldgefühle/Schonungen"

b) Eigenschaften des Informanten mit den Items "Selbsteinsicht", "Gelassenheit" und "Unbeteiligtkeit/Gleichgültigkeit".

c) Beziehungen zwischen Informant und Interviewer mit den Items "Mitarbeit" (Kooperation), "Mißtrauen" und "Feindseligkeit" gegenüber dem Interviewer.

Anmerkung: Diese Sektion blieb bei unserer Erhebung unberücksichtigt.

SEKTION 5: Soziodemographische Variablen

Rating der Items: Geschlecht, Familienstand, Lebensform, höchster erreichter Schulabschluß, Schicht des Probanden, Schicht des Vaters (bei Schülern, Studenten).

Anmerkung: Diese Sektion kam nur in Bezug auf die Items Geschlecht, Familienstand, Lebensform, höchster erreichter Schulabschluß und zusätzlich derzeitige Behandlungsform /Medikation zur Anwendung.

(Die Behinderungsskala ist ein halbstrukturiertes Instrument zur Erhebung sozialer Daten, die überwiegend in einer Interviewsituation erhoben werden).

Gütekriterien des DAS-M:

1. Reliabilität:

Die Interrater-Reliabilität wird durch einen Reliabilitäts-Koeffizienten angegeben, der die Übereinstimmung zweier oder mehrerer Interviewer quantifiziert. Die beobachtete Übereinstimmung zwischen zwei Beurteilern von der Zufallsübereinstimmung zu isolieren wurde von COHEN (1960) ein KAPPA genanntes Reliabilitätsmaß konzipiert. Kappa berechnet sich nach der Formel: $Kappa = (PO - PC) : (1 - PC)$.

PO = die beobachtete relative Häufigkeit der Übereinstimmungen; PC die erwartete relative Häufigkeit der Übereinstimmungen. Kappa kann Werte zwischen minus 1 und plus 1 annehmen. Die vollständige Übereinstimmung ist beim Wert plus 1 gegeben. Die zufällige Übereinstimmung bei 0, negative Werte weisen auf Übereinstimmung hin, die geringer ist als per Zufall zu erwarten ist. Ausreichende Übereinstimmung kann angenommen werden, wenn Kappa 0,7 und höher beträgt.

Insgesamt sind in den für die Einschätzung der Behinderung relevanten Sektionen 1 und 2 akzeptable Werte erzielt worden.

2. Validität:

Um zu prüfen, ob mit der DAS-M auch tatsächlich "Behinderung" erfasst wird, wurden Zusatzuntersuchungen durchgeführt, d.h. der Behinderungs-Score wurde mit Expertenurteilen in Beziehung gesetzt. Die Rangkorrelation von 0,68 bestätigt die Gültigkeit des Scores als sinnvolles Maß für die Behinderung.

Eine Kerngruppe von sieben Variablen, die für alle Betroffenen relevant waren, wurden einer Hauptkomponentenanalyse unterzogen.

Hauptkomponente I lässt eine Interpretation in Richtung Passivität, Zurückgezogenheit oder Minus-Symptomatik zu und erklärt 64 % der Varianz.

Hauptkomponente II ist Ausdruck einer erhöhten Reizbarkeit, die zu Auseinandersetzungen mit der sozialen Umwelt führt. Sie erklärt 15 % der Varianz. Dadurch werden Patienten gekennzeichnet, die durch eine leichte Störung im Bereich Aktivität/Minussymptomatik beschrieben werden können. Da aufgrund der unterschiedlichen inhaltlichen Bedeutsamkeit der einzelnen Items nicht einfach von der Summation der Werte ausgegangen werden kann, wurde eine Gewichtung der Einzel-Items mittels einer linearen Regression vorgenommen. Dieses Verfahren ermöglicht durch Berechnung einer Regressionsgleichung die Vorhersage einer abhängigen Variablen bei Kenntnis der entsprechenden Werte der unabhängigen Variablen (in diesem Falle der Einzel-Items). Dadurch stellte sich heraus, dass drei der zehn Einzel-Items (Kommunikation/sozialer Rückzug, Interessen und Informationsbedürfnis, Arbeitsverhalten) dazu ausreichten, um die Gesamteinschätzung der Behinderung vorherzusagen. Sie erklärten insgesamt 84 % der Varianz. Die übrigen sieben Items leisteten mit jeweils ein bis zwei Prozent nur einen sehr geringen zusätzlichen Beitrag zur Varianzaufklärung und konnten daher vernachlässigt werden. Für die Berechnung des Behinderungs-Scores ergibt sich somit die folgende Gleichung:

Soziale Behinderung = 0,46 x Kommunikation/sozialer Rückzug + 0,35 x Interessen und Informationsbedürfnis + 0,14 x Arbeitsverhalten + 2,27. Der multiple Korrelationskoeffizient zwischen dem so konstruierten Gesamt-Score und der Gesamteinschätzung der Behinderung beträgt R = 0,92.

Anhang 12a: ad 4.3.3

DAS-M – GAF- Score:

ACHSE VI: GLOBALBEURTEILUNG DER PSYCHOSOZIALEN ANPASSUNG

Diese Skala bezieht sich auf die psychosoziale Anpassung des Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung. Mit Ausnahme von sehr akuten Störungen (bei denen nur die letzten Tage oder Wochen beurteilt werden) sollten die letzten drei Monate vor der klinischen Untersuchung eingeschätzt werden.

Die Kodierung sollte sich auf folgende Bereiche beziehen:

- Beziehungen zu Familienangehörigen, Gleichaltrigen und Erwachsenen außerhalb der Familie;
- Bewältigung von sozialen Situationen (allgemeine Selbständigkeit, lebenspraktische Fähigkeiten, persönliche Hygiene und Ordnung);
- schulische bzw. berufliche Anpassung;
- Interessen und Freizeitaktivitäten.

-
- 0 ☐ Hervorragende oder gute soziale Anpassung auf allen Gebieten. Gute zwischenmenschliche Beziehungen zu Familienangehörigen, Gleichaltrigen und zu Erwachsenen außerhalb der Familie; erfolgreiche Bewältigung aller sozialen Situationen und vielfältige Interessen und Freizeitaktivitäten.
- 1 ☐ Befriedigende soziale Anpassung insgesamt, aber mit vorübergehenden oder geringgradigen Schwierigkeiten in lediglich einem oder zwei Bereichen.
- 2 ☐ Leichte soziale Beeinträchtigung. Adäquate Anpassung in den meisten Bereichen, aber leichte Schwierigkeiten in mindestens einem oder zwei Bereichen die sich z.B. in Schwierigkeiten im Kontakt zu Gleichaltrigen, eingeschränkten sozialen Aktivitäten/Interessen, Schwierigkeiten im Umgang mit den Familienmitgliedern, ineffektiver Bewältigung von sozialen Situationen oder Problemen in den Beziehungen zu Erwachsenen außerhalb der Familie zeigen können.
- 3 ☐ Mäßige soziale Beeinträchtigung in mindestens einem oder zwei Bereichen.
- 4 ☐ Deutliche soziale Beeinträchtigung in mindestens einem oder zwei Bereichen, wie z.B. ausgeprägter Mangel an Freunden oder Unfähigkeit neue soziale Situationen zu bewältigen.
- 5 ☐ Deutliche und übergreifende (durchgängige) soziale Beeinträchtigung in den meisten Bereichen.
- 6 ☐ Tiefgreifende und schwerwiegende soziale Beeinträchtigung in den meisten Bereichen. Benötigt manchmal Beaufsichtigung/Anleitung durch andere, um alltägliche Anforderungen zu bewältigen; unfähig, völlig alleine zurecht zu kommen.
- 7 ☐ Braucht beträchtliche Betreuung, Entweder zeitweise unfähig zu minimaler körperlicher Hygiene oder braucht zeitweise enge Beaufsichtigung/Betreuung, um Selbst- oder Fremdgefährdung zu vermeiden oder schwere Beeinträchtigung der Kommunikationsmöglichkeiten.
- 8 ☐ Braucht beständige Betreuung (24h-Versorgung). Durchgängig unfähig zu minimaler körperlichen Hygiene und/oder ständiges Risiko oder Selbst- oder Fremdverletzung oder völliges Fehlen von Kommunikationsmöglichkeiten.
- 9 ☐ Information fehlt
-

DIAGNOSEERGÄNZENDE LISTE (Mehrfachnennungen möglich)

- 1 ☐ Suizidversuch
- 2 ☐ Automutilation
- 3 ☐ Schulphobie
- 4 ☐ Adoleszentenrise
- 5 ☐ Thersites-Komplex
- 6 ☐ Delinquenz (bei Polizei/Gericht bekannt gewordene Straffälligkeit)
-

KOOPERATION

Kooperationsbereitschaft der Eltern:

- 1 ☐ entfällt
- 2 ☐ gut
- 3 ☐ mäßig gut
- 4 ☐ schwach
- 5 ☐ schlecht
- 9 ☐ keine Angabe

Kooperationsbereitschaft des Patienten:

- 1 ☐ entfällt
- 2 ☐ gut
- 3 ☐ mäßig gut
- 4 ☐ schwach
- 5 ☐ schlecht
- 9 ☐ keine Angabe

Anhang 13: ad 4.3.5

Skalen zur Beurteilung der Negativ – und Positiv - Symptomatik (SANS- SAPS – Kategorien)

1. Skala zur Beurteilung der Negativsymptomatik (SANS)

Die erste Kategorie erfasst Minussymptome des affektiven Bereichs. Diese sollten durch Erörterung affektbesetzter Themen erfragt werden.

Affektverflachung bzw. **-starrheit** besteht in den Manifestationsformen:

1. Starrer Gesichtsausdruck
2. Spontanbewegungen
3. Armut der Ausdrucksbewegungen
4. Geringer Augenkontakt
5. Fehlende affektive Schwingungsfähigkeit
6. Unangemessener Affekt (Parathymie)
7. Mangel an vokaler Ausdrucksfähigkeit (monotone Sprache)
8. Subjektive Beschwerden (über gefühlsmäßige Leere oder Verlust der Empfindungsfähigkeit)
9. Empfindungsfähigkeit

Die zweite Kategorie bezieht sich auf die Bereiche des Denkens und der entsprechenden sprachlichen Äußerungen bei schizophrenen Patienten.

Alogie manifestiert sich in:

1. Verarmung der Sprechweise (stockender, leerer Sprachduktus, Einsilbigkeit)
2. Verarmung des Gesprächsinhaltes (flüssiger bis logorrhoeischer Sprachduktus bei gleichzeitiger Verarmung der Inhalte)
3. Erhöhte Antwortlatenz
4. (Zwischen Frage und Antwort verstreicht unverhältnismäßig viel Zeit) Subjektive Bewertungen der Alogie
5. (subjektive Schwierigkeiten bei der Entwicklung eines Gedankenganges) Paralogie (Unfähigkeit, eine übergeordnete logische Kategorie oder einen Gedanken während des Denkprozesses festzuhalten, so dass der Gedankengang entgleist.)

Die dritte Kategorie "Abulie und Apathie" bezieht sich auf die Bereiche des Antriebs, der Energie und des Interesses. Das reduzierte Antriebsniveau macht sich bemerkbar in Bezug auf:

1. Pflege und Hygiene (Vernachlässigung der Körperpflege)
2. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung (keine geregelte Tätigkeit)
3. Körperliche Energielosigkeit
(keine Spontaneität, ausschließlich passive Betätigung)
4. Subjektive Beschwerden von Abulie und Apathie

Die vierte Kategorie "Anhedonie-Asozialität" bezieht sich auf die sozialen bzw. interaktionalen Verhaltenskomponenten:

1. Freizeitaktivitäten und Interessen
(Vernachlässigung ehemaliger Hobbies, überwiegende Passivität)
2. Sexuelle Interessen und Aktivitäten
(bezogen auf den Entwicklungsstand minimales bis gänzlich erloschenes sexuelles Interesse)
3. Fähigkeit zu Intimität und Nähe
(Verzicht auf intime und enge Beziehungen infolge mangelnder Zuneigung oder enormer Distanzbedürfnisse)
4. Beziehungen zu Freunden und "Peers"
(oberflächliche oder fehlende Beziehungsgestaltung zu Freunden)

Die fünfte Kategorie mit dem Oberbegriff "Aufmerksamkeit" beschreibt kognitive Leistungseinbußen.

1. Unaufmerksamkeit bei sozialen Interaktionen
(Patient wirkt in Konversationen unkonzentriert und unbeteiligt, bricht Gespräche und Handlungen abrupt ab)
2. Unaufmerksamkeit während eines kognitiven Leistungstestes
(Versagen in Testsituationen aufgrund mangelnden Konzentrationsvermögens trotz guter intellektueller Leistungsfähigkeit)
Die Testung erfolgt anhand von Rückwärtsbuchstabieren von Worten und Subtraktion siebenstelliger bzw. dreistelliger Zahlen.

2. Skala zur Beurteilung der Positivsymptomatik

Das Instrument zur Erfassung positiver (produktiver) Symptome ist ebenfalls in vier Rubriken untergliedert, die jeweils mit einer Globaleinschätzung abgeschlossen werden. Sie beschreibt Momente halluzinatorisch und wahnhaft beeinträchtigten Erlebens sowie Störungen der Denkabläufe.

Die erste Kategorie faßt unter dem Begriff "**Halluzination**" zusammen:

1. Akustische Halluzinationen
2. Kommentierende Stimmen
3. Dialogisierende Stimmen
4. Körperliche oder taktile Halluzinationen
5. Olfaktorische Halluzinationen
6. Optische Halluzinationen.

Die zweite Kategorie "Wahn" ist untergliedert in:

1. Verfolgungswahn
2. Eifersuchtschwahn
3. Schuld- oder Versündigungswahn
4. Größenwahn
5. Religiöser Wahn
6. Körperbezogener Wahn
7. Beziehungsgedanken und –wahn
8. Beeinflussungswahn
9. Gedankenlesen (Überzeugung, dass die Gedanken von anderen gelesen werden können)
10. Gedankenlautwerden (Überzeugung, dass die Gedanken von anderen oder den Betroffenen selbst gehört werden können)
11. Gedankeneingebung
(Überzeugung, anstatt der eigenen von außen eingegebene Gedanken zu denken)
12. Gedankenentzug (Plötzliches Abreißen der Gedanken nach Entzug durch eine fremde Macht)

Die dritte Kategorie "bizarres Verhalten" setzt sich zusammen aus den Items:

1. Kleidung und Aussehen (Befremdliche, groteske Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes)
2. Soziales und sexuelles Verhalten
3. Anstoßerregende, die soziale Norm sprengende, distanzlose Verhaltensentgleisungen wie z.B. öffentliches Urinieren und Masturbieren
4. Aggressives und agitiertes Verhalten (Zum Teil abrupte, nicht vorhersehbare verbale und handgreifliche Attacken gegenüber Menschen und Gegenständen)
Stereotypes Verhalten (repetitiv ritualisierte Verhaltensmuster mit z.T. symbolischer Bedeutung)

Die vierte Kategorie beinhaltet **positive formale Denkstörungen**:

1. Assoziativ gelockertes Denken
2. Denebenreden (Beantworten von Fragen ohne jeglichen Bezug)
3. Inkohärentes Denken (Wortsalat, Schizophasie) (Störung des Sinnzusammenhangs auf der Ebene des Satzgefüges) mit dem Ergebnis der Unverständlichkeit
4. Paralogisches Denken (Ableitung von Schlußfolgerungen aufgrund nicht mehr logischer Gesetzmäßigkeiten)
5. Umständlich/weitschweifiges Denken (Ausschmückung unwesentlicher Details bei Verfehlung des beabsichtigten Zieles)
6. Logorrhoe (als quantitatives Maß können mehr als 150 Wörter pro Minute als pathologischer Rededrang angesehen werden)
7. Gedankenhaften (für die Wortwahl ausschlaggebend ist der ähnliche Wortklang, nicht die Bedeutung der Wörter)

Als Appendix folgt abschließend das Item "**inadäquater Affekt**".

Gütekriterien:

Das Instrument zeigt eine gut abgesicherte Interraterreliabilität von 0,8 (ANDREASEN 1982, ANDREASEN et al. 1991, MOSCARELLI et al. 1987).

Der niedrigste Wert wird für die Globalitems "Aufmerksamkeit" (0.67; ANDREASEN et al. 1991) und bizarres Verhalten (0.62; ANDREASEN et al. 1991) angegeben. Zur Überprüfung der internen Konsistenz jedes Symptomkomplexes wurde KRONBACHs Alpha mit fast allen Werten > 0,5 als relativ hoch eingeschätzt (ANDREASEN 1982). Bezüglich der Validität ergeben sich neben konzeptuellen Untersuchungen (ANDREASEN 1982; POGUE-GEILE und HARROW 1985; POGUE-GEILE und ZUBIN 1988) auch Evidenzen aus einem Vergleich mit der PANSS (positive and negative symptoms-Scale) von GEILE (1991, 1992). Es konnte dabei gezeigt werden, dass die positive Subskala der PANSS mit der SAPS ($r=0.77$, $p<0.0001$) und die negative Subskala der PANSS mit der SANS nach ANDREASEN ($r=0.72$, $p<0.0001$) korreliert.

Anhang 14: ad 6.2.2.4

Zusammenhang zwischen Prädiktoren und Prädiktionskriterien

Prädiktoren	Psychopathologie und kognitive Leistungsfähigkeit im 1. Jahr Follow-up in der Rehabilitation n=40					
	positive Symptome	negative Symptome	Depres- sivität	Gesamt- belastung	LPS-6	Test d 2
prämorbid Symptombelastung extraversive/ introversive Entwicklungsstörung	n.s. n.s. n.s.	n.s. n.s. n.s.	n.s. n.s. n.s.	n.s. n.s. n.s.	n.s. n.s. r = -0,47 *	n.s. n.s. r = -0,43 *
Alter bei Ersterkrankung	n.s.	-0,42 *	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Entwicklung der ersten Erkrankungsepisode (1<1Woche, 3>1 Monat)	r=0.35 *	r = 0.29 n.s.	n.s.	r = 0.36 *	n.s.	n.s.
Dauer der ersten Erkrankungsepisode	r = 0.41 *	n.s.	n.s.	r = 0.35 *	n.s.	r = -0.43 *
Geschlecht (0=weiblich, 1=männlich)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
positive Symptome zu Beginn der 1. Episode	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
negative Symptome zu Beginn der ersten Episode	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
positive Symptome am Ende der ersten Episode	r = 0.37 *	r = 0.35 *	n.s.	r = 0.43 *	n.s.	n.s.
negative Symptome am Ende der ersten Episode	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. A3: Zusammenhang zwischen Prädiktoren und Prädiktionskriterien (Korrelation nach Spearman)
(r = Korrelationskoeffizient nach Spearman; n.s. = nicht signifikant; p < 0,05; * = signifikant)

Anhang 15: ad 8.1.4

Vergleich der Ergebnisse der Langzeitstudien in Bezug auf die Verlaufstypen.

1. Für das Burghölzli-Klientel in Zürich ergab sich aufgrund der Datenbasis unter dem Aspekt der Prädiktorwertigkeit: hinter der Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf verbirgt sich eine hohe Remissions - Wahrscheinlichkeit. Als ungünstige Variante zeigt sich die Kombination aus protrahiertem Beginn und simplem Verlauf.

Studie 1 (BLEULER)

Verlaufsvariablen

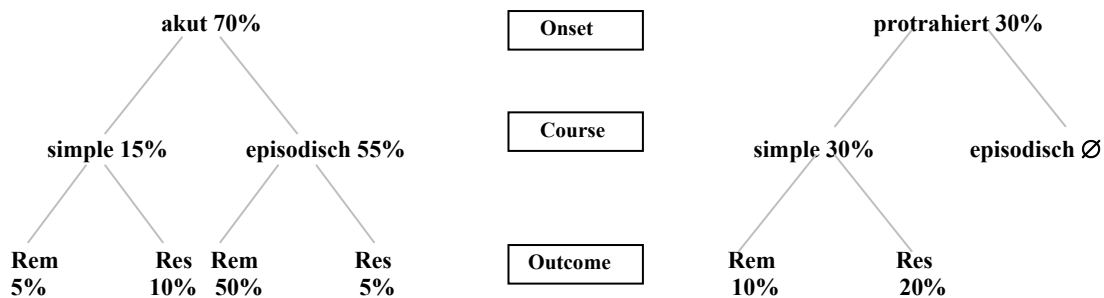


Abb. A3: Für die Population BLEULERS zeigt sich als positiver Verlaufsprädiktor die Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf, dagegen als negativer Verlaufsprädiktor die Kombination aus protrahiertem Beginn und „simple“-Verlauf.

2. Bezogen auf die Studie 2 - in Lausanne - zeigt sich ein ähnliches Ergebnis.

Studie 2 (CIOMPI)

Verlaufsvariablen

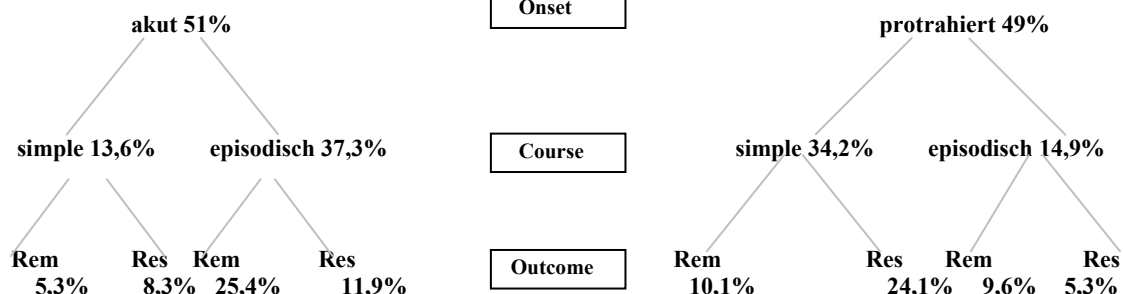


Abb. A4 : In der Kohorte CIOMPIs stellte sich die Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf als positiver Verlaufsprädiktor, die Kombination aus protrahiertem Beginn und „simple“-(einfachem, chronischem) Verlauf als negativer Prädiktor dar.

In der Studie HARDINGs (1988) galt ein akuter Erkrankungsbeginn gekoppelt an einen episodischen Verlauf als positive Tendenzmarkierung, die Kombination aus protrahiertem Beginn und chronischem Verlauf dagegen als negative richtungsweisende Komponente. Ca. 60% der Patienten nach akutem Krankheitsbeginn zeigten einen episodischen Verlauf, hiervon remittierten ca. 65%. Gleichzeitig gingen ca. 60% der 65% mit episodischem Verlauf nach protrahiertem Onset in Remission.

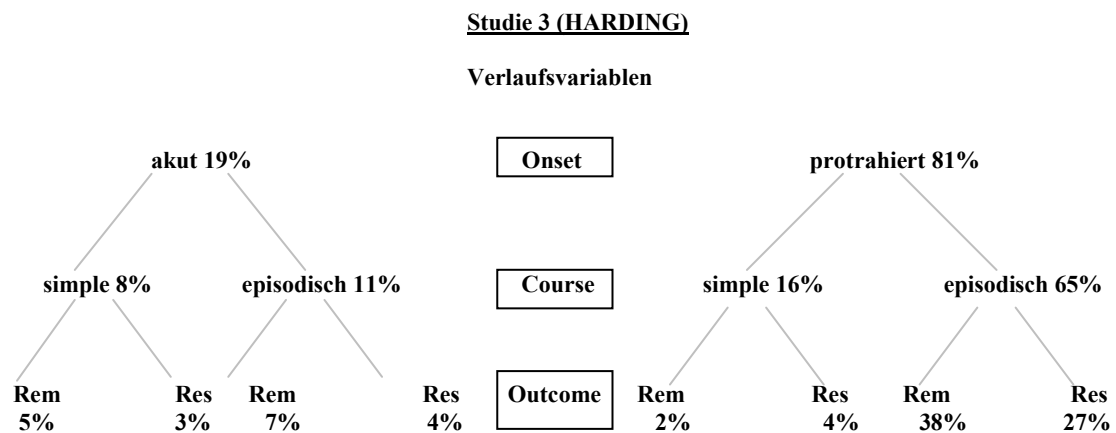


Abb. A5: In Vermont stellte sich als positiver Verlaufsprädiktor die Kombination aus akutem Erkrankungsbeginn und episodischem Verlauf heraus, während die Kombination aus protrahiertem Beginn und „simple“-Verlauf als negativer Verlaufsprädiktor galt (Verlaufstypverteilung in %).

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine LehrerInnen in der Zeit von Oktober '77 bis Oktober '84, bzw. Okt. '89 bis Oktober '92 waren die Damen und Herren ProfessorInnen und PrivatdozentInnen der Universität Marburg:

Amon, Arnold, Aumüller, Baltzer, Basler, Bauer, Beato, Blankenburg, Bode, Brandis, Buchholz, Dittrich, Egbring, Eschenbach, Exner, Friedrich, Fuhrmann, Geus, Golenhofen, Hackeloer, Havemann, Hildebrandt, Huffmann, Ihm, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Kern, Kleinsasser, Knoll, Koransky, Kuni, Lange, Lauer, Lennartz, Mannheim, Mattejat, Maroske, Martin, Martini, Massarrat, Netter, Niebergall, Oepen, Petry, Pohlen, Priebe, Remschmidt, Rieger, Rodeck, Schachtschnabel, Schaumlöffel, Schulz, Schüffel, Siegrist, Slenczka, Solcher, Straub, Stutte, Thomas, Unsicker, Warnke, Weber, Wendt, von Wichert, Willenbockel.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Helmut Remschmidt - Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Philippsuniversität Marburg - für seine vielseitigen Anregungen und seine stets hilfsbereite und unermüdliche Unterstützung bei der Konzeption, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Untersuchung, v. a. für seine Geduld in der Schlußphase. Durch seine wissenschaftliche und therapeutische Haltung wurde mein Interesse für die Probleme und Fragestellungen innerhalb des Gebietes der Kinder - und Jugendpsychiatrie geweckt.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Eberhard Schulz, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Freiburg, für seine wissenschaftliche Begleitung während der Datenerhebung und -Interpretation.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Dr. Christian Fleischhaker für seine freundliche und jederzeitige Einsatzbereitschaft.

Herrn Dipl. Math. Dr. rer. nat. Cornelius Gutenbrunner gilt mein Dank bei allen Fragen der mathematisch- statistischen Auswertung.

Ohne die Bereitschaft der jugendlichen Bewohner der Leppermühle zur kontinuierlichen Teilnahme an den Verlaufsuntersuchungen hätte diese Arbeit nicht zustande kommen können. So sei auch ihnen herzlich gedankt, ebenso wie den Mitarbeitern der Leppermühle, v. a. dem Leiter, Herrn Detlef Detering.

Schließlich - und nicht zuletzt muß ich mich bei meiner Familie herzlich bedanken für ihre jahrelange Verzichtsbereitschaft und ihr Verständnis.

Ganz besonders jedoch gilt mein Dank meinem Sohn Johannes für seine zuverlässige Unterstützung bei den vielfältigen computertechnischen Fragestellungen und Hindernissen.